



CSA673873



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización DSD 1.111
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-112538

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE AZUFRE COMO INHIBIDORES DE LA SERINA
PROTEASA NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 09 de Octubre de 2009

P2009/000175

Cent, No Ecuado
Fr 10-11-2009

1/2

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112538- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:47:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 248

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000175

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/004549

Fecha

Abril 8, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/124148

Fecha

Octubre 16, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS DE AZUFRE COMO INHIBIDORES DE LA SERINA
PROTEASA NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Clasificación Internacional (51) C07K 5/08

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 10, 2007

(31) Número de Solicitud

11/733,479

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha

Octubre 9 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132.393

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

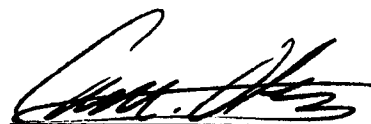
Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/004549

1. **Francisco VELAZQUEZ,
4 Alexandra Way, Clinton,
New Jersey 08809
Estados Unidos
Nacionalidad: Mexicana**
2. **Stephane L. BOGEN,
13 Dahlia Road, Somerset,
New Jersey 08873
Estados Unidos
Nacionalidad: Francesa**
3. **Ashok ARASAPPAN,
18 Larsen Court, Bridgewater,
New Jersey 08807
Estados Unidos
Nacionalidad: India**
4. **Srikanth VENKATRAMAN,
35 Roanoke Street, Woodbridge,
New Jersey 07095
Estados Unidos
Nacionalidad: India**
5. **F. George NJORGE,
11 Softwood Way,
Warren, New Jersey 07059
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**
6. **Neng-Yang SHIH,
2 Tyler Road, Lexington,
Massachusetts 02420
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 76,117
FECHA : OCTUBRE 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112538-00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:47:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 248

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888730	08/10/2009	4,964,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey,
Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H.
Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando
las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de
Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de
representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

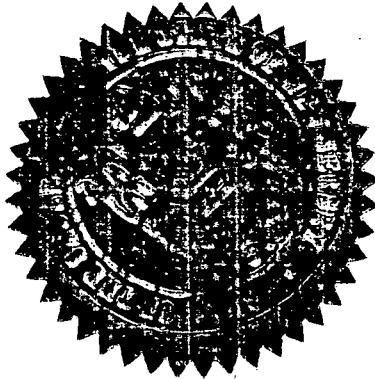
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri poder

especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
suscribió el documento que antecede.

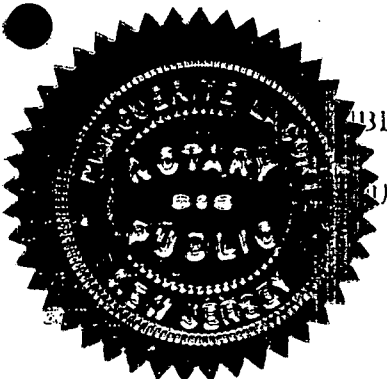
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que con sede principal ubicada en **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

PUBLIC (Signature):



Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124148 A2

(51) International Patent Classification:
C07K 5/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/004549

(22) International Filing Date: 8 April 2008 (08.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/733,479 10 April 2007 (10.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VELAZQUEZ, Francisco [MX/US]; 4 Alexandra Way, Clinton, New Jersey 08809 (US). BOGEN, Stephane, L. [FR/US]; 13 Dahlia Road, Somerset, New Jersey 08873 (US). ARASAPPAN, Ashok [IN/US]; 18 Larsen Court, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). VENKATRAMAN, Srikanth [IN/US]; 35 Roanoke Street, Woodbridge, New Jersey 07095 (US). NJOROGGE, F., George [US/US]; 11 Softwood Way, Warren, New Jersey 07059 (US). SHIH, Neng-Yang [US/US]; 2 Tyler Road, Lexington, Massachusetts 02420 (US).

(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: SULFUR COMPOUNDS AS INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS NS3 SERINE PROTEASE

(57) Abstract: The present invention discloses novel compounds which have HCV protease inhibitory activity as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such compounds as well as methods of using them to treat disorders associated with the HCV protease.

WO 2008/124148 A2

SULFUR COMPOUNDS AS INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS NS3 SERINE PROTEASE

Field of the Invention

The present invention relates to novel hepatitis C virus ("HCV") protease inhibitors, pharmaceutical compositions containing one or more such inhibitors, methods of preparing such inhibitors and methods of using such inhibitors to treat hepatitis C and related disorders. This invention additionally discloses novel
5 compounds as inhibitors of the HCV NS3/NS4a serine protease.

Background of the Invention

Hepatitis C virus (HCV) is a (+)-sense single-stranded RNA virus that has been implicated as the major causative agent in non-A, non-B hepatitis (NANBH), particularly in blood-associated NANBH (BB-NANBH) (see, International Patent
10 Application Publication No. WO 89/04669 and European Patent Application Publication No. EP 381 216). NANBH is to be distinguished from other types of viral-induced liver disease, such as hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), delta hepatitis virus (HDV), cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV), as well as from other forms of liver disease such as alcoholism and primary biliar
15 cirrhosis.

Recently, an HCV protease necessary for polypeptide processing and viral replication has been identified, cloned and expressed. (See, e.g., U.S. Patent No. 5,712,145). This approximately 3000 amino acid polyprotein contains, from the amino terminus to the carboxy terminus, a nucleocapsid protein (C), envelope
20 proteins (E1 and E2) and several non-structural proteins (NS1, 2, 3, 4a, 5a and 5b). NS3 is an approximately 68 kda protein, encoded by approximately 1893 nucleotides of the HCV genome, and has two distinct domains: (a) a serine protease domain consisting of approximately 200 of the N-terminal amino acids; and (b) an RNA-dependent ATPase domain at the C-terminus of the protein. The
25 NS3 protease is considered a member of the chymotrypsin family because of similarities in protein sequence, overall three-dimensional structure and mechanism of catalysis. Other chymotrypsin-like enzymes are elastase, factor Xa, thrombin, trypsin, plasmin, urokinase, tPA and PSA. The HCV NS3 serine protease is responsible for proteolysis of the polypeptide (polyprotein) at the NS3/NS4a,

NS4a/NS4b, NS4b/NS5a and NS5a/NS5b junctions and is thus responsible for generating four viral proteins during viral replication. This has made the HCV NS3 serine protease an attractive target for antiviral chemotherapy. The inventive compounds can inhibit such protease. They also can modulate the processing of hepatitis C virus (HCV) polypeptide.

It has been determined that the NS4a protein, an approximately 6 kda polypeptide, is a co-factor for the serine protease activity of NS3. Autocleavage of the NS3/NS4a junction by the NS3/NS4a serine protease occurs intramolecularly (*i.e.*, *cis*) while the other cleavage sites are processed intermolecularly (*i.e.*, *trans*).

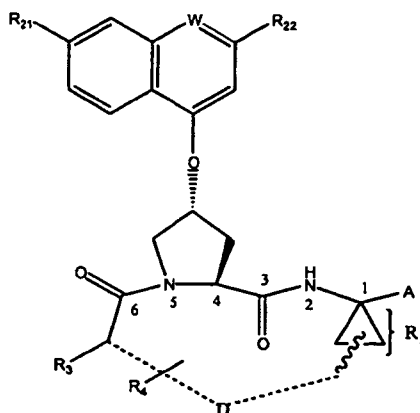
Analysis of the natural cleavage sites for HCV protease revealed the presence of cysteine at P1 and serine at P1' and that these residues are strictly conserved in the NS4a/NS4b, NS4b/NS5a and NS5a/NS5b junctions. The NS3/NS4a junction contains a threonine at P1 and a serine at P1'. The Cys→Thr substitution at NS3/NS4a is postulated to account for the requirement of *cis* rather than *trans* processing at this junction. See, *e.g.*, Pizzi *et al.* (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91:888-892, Failla *et al.* (1996) Folding & Design 1:35-42. The NS3/NS4a cleavage site is also more tolerant of mutagenesis than the other sites. See, *e.g.*, Kollykhalov *et al.* (1994) J. Virol. 68:7525-7533. It has also been found that acidic residues in the region upstream of the cleavage site are required for efficient cleavage. See, *e.g.*, Komoda *et al.* (1994) J. Virol. 68:7351-7357.

Inhibitors of HCV protease that have been reported include antioxidants (see, International Patent Application Publication No. WO 98/14181), certain peptides and peptide analogs (see, International Patent Application Publication No. WO 98/17679, Landro *et al.* (1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella *et al.* (1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinàs-Brunet *et al.* (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718), inhibitors based on the 70-amino acid polypeptide eglin c (Martin *et al.* (1998) Biochem. 37:11459-11468, inhibitors affinity selected from human pancreatic secretory trypsin inhibitor (hPSTI-C3) and minibody repertoires (MBip) (Dimasi *et al.* (1997) J. Virol. 71:7461-7469), cV_HE2 (a "camelized" variable domain antibody fragment) (Martin *et al.* (1997) Protein Eng. 10:607-614), and α 1-antichymotrypsin (ACT) (Elzouki *et al.* (1997) J. Hepat. 27:42-28). A ribozyme designed to selectively destroy hepatitis C virus RNA has recently been disclosed (see, *BioWorld Today* 9(217): 4 (November 10, 1998)).

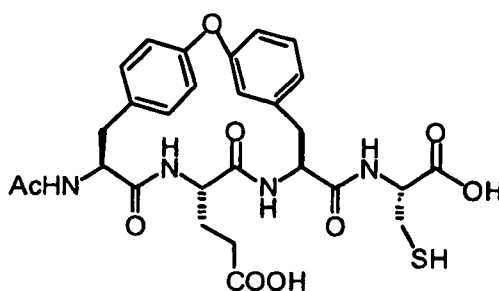
Reference is also made to the PCT Publications, No. WO 98/17679, published April 30, 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, published May 28, 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); and WO 99/07734, published February 18, 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

HCV has been implicated in cirrhosis of the liver and in induction of hepatocellular carcinoma. The prognosis for patients suffering from HCV infection is currently poor. HCV infection is more difficult to treat than other forms of hepatitis due to the lack of immunity or remission associated with HCV infection. Current data indicates a less than 50% survival rate at four years post cirrhosis diagnosis. Patients diagnosed with localized resectable hepatocellular carcinoma have a five-year survival rate of 10-30%, whereas those with localized unresectable hepatocellular carcinoma have a five-year survival rate of less than 1%.

Reference is made to WO 00/59929 (US 6,608,027, Assignee: Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.; Published October 12, 2000) which discloses peptide derivatives of the formula:

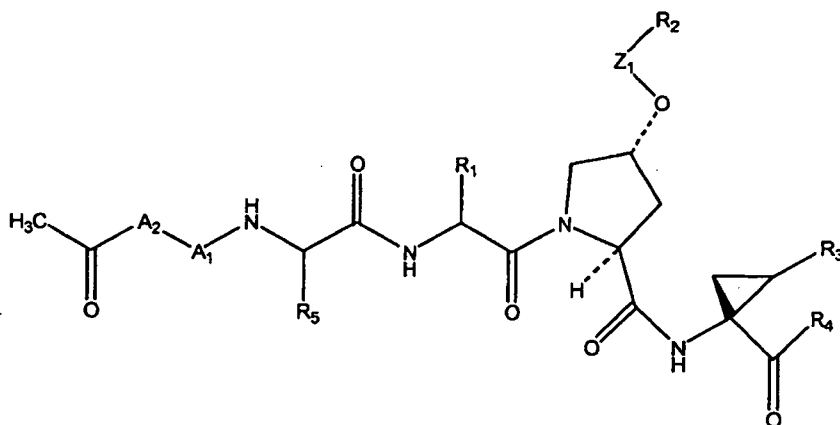


Reference is made to A. Marchetti *et al*, *Synlett*, S1, 1000-1002 (1999) describing the synthesis of bicyclic analogs of an inhibitor of HCV NS3 protease. A compound disclosed therein has the formula:

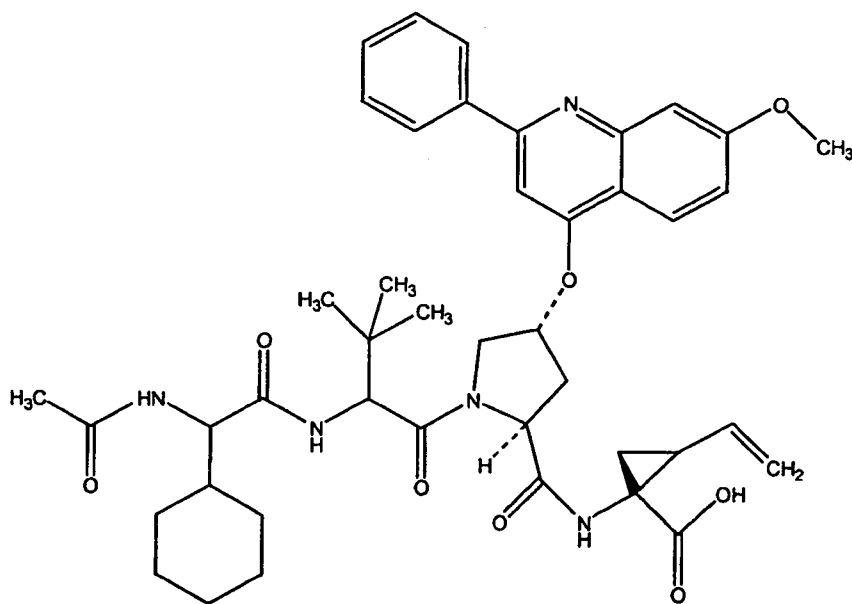


Reference is also made to W. Han *et al*, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, (2000) 10, 711-713, which describes the preparation of certain α -ketoamides, α -ketoesters and α -diketones containing allyl and ethyl functionalities.

Reference is also made to WO 00/09558 (Assignee: Boehringer Ingelheim Limited; Published February 24, 2000) which discloses peptide derivatives of the formula:

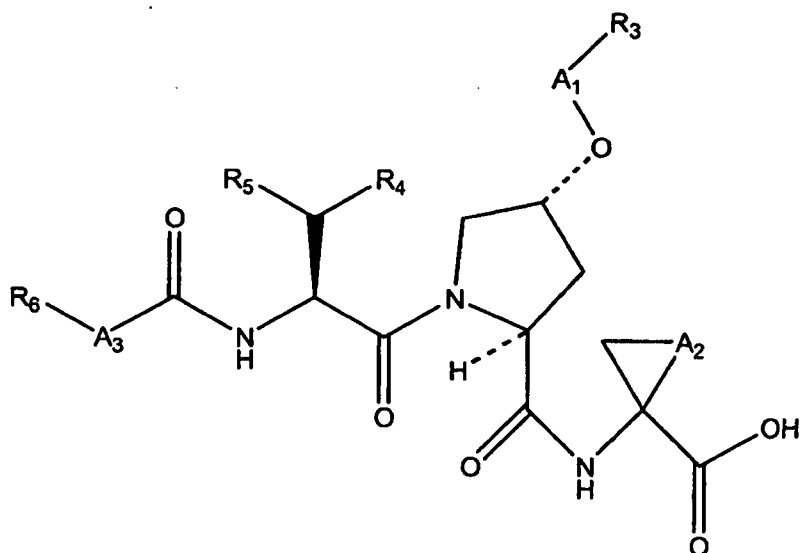


where the various elements are defined therein. An illustrative compound of that series is:

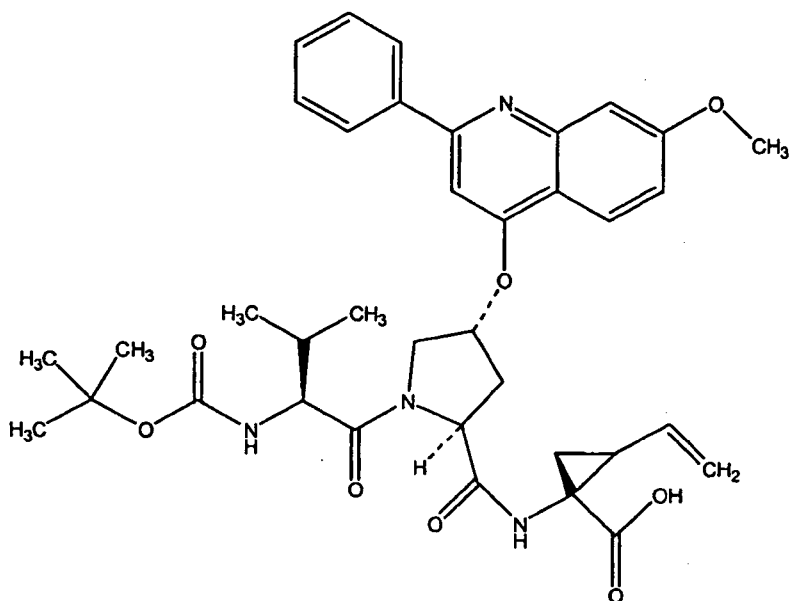


Reference is also made to WO 00/09543 (Assignee: Boehringer Ingelheim Limited; Published February 24, 2000) which discloses peptide derivatives of the formula:

5

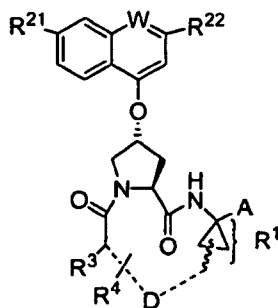


where the various elements are defined therein. An illustrative compound of that series is:



5

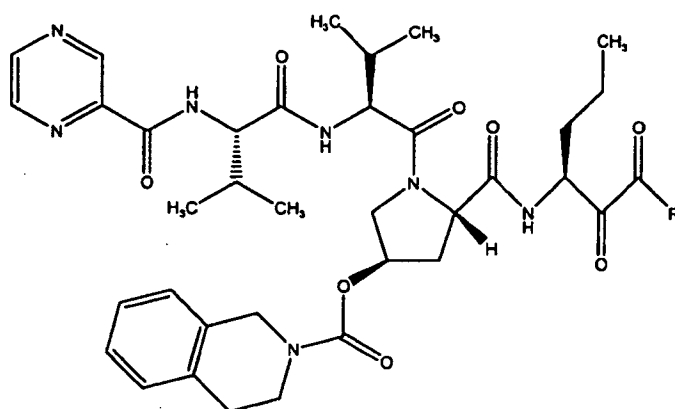
Reference is also made to U.S. 6,608,027 (Boehringer Ingelheim, Canada) which discloses NS3 protease inhibitors of the type:



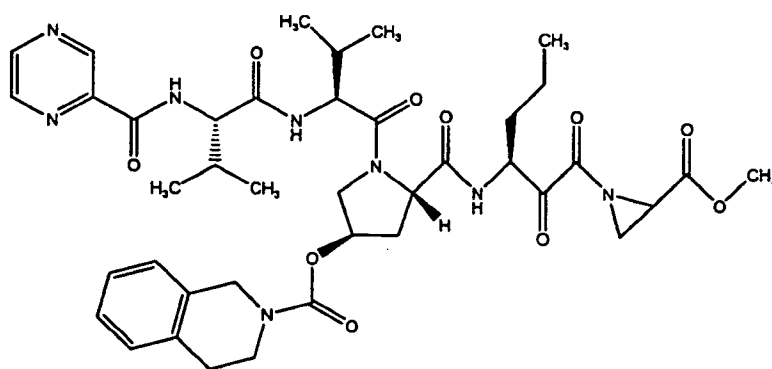
wherein the various moieties are defined therein.

Current therapies for hepatitis C include interferon- α (INF $_{\alpha}$) and combination therapy with ribavirin and interferon. See, e.g., Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112. These therapies suffer from a low sustained response rate and frequent side effects. See, e.g., Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336:347. Currently, no vaccine is available for HCV infection.

Reference is further made to WO 01/74768 (Assignee: Vertex Pharmaceuticals Inc) published October 11, 2001, which discloses certain compounds of the following general formula (R is defined therein) as NS3-serine protease inhibitors of Hepatitis C virus:



A specific compound disclosed in the afore-mentioned WO 01/74768 has the following formula:



PCT Publications WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; and pending U.S. patent application, Serial No. 10/052,386, filed January 18, 2002, disclose various types of peptides and/or other compounds as NS-3 serine protease inhibitors of hepatitis C virus. The disclosures of those applications are incorporated herein by reference thereto.

16

There is a need for new treatments and therapies for HCV infection. There is a need for compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of hepatitis C.

There is a need for methods of treatment or prevention or amelioration of one or more symptoms of hepatitis C.

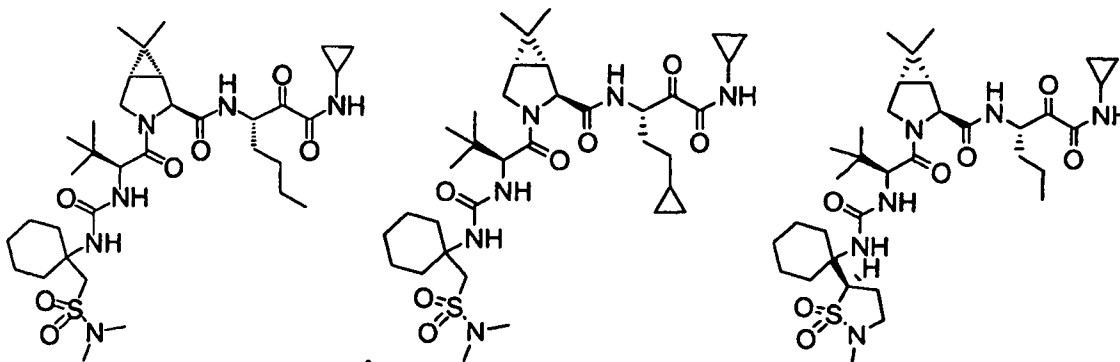
There is a need for methods for modulating the activity of serine proteases, particularly the HCV NS3/NS4a serine protease, using the compounds provided herein.

There is a need for methods of modulating the processing of the HCV polypeptide using the compounds provided herein.

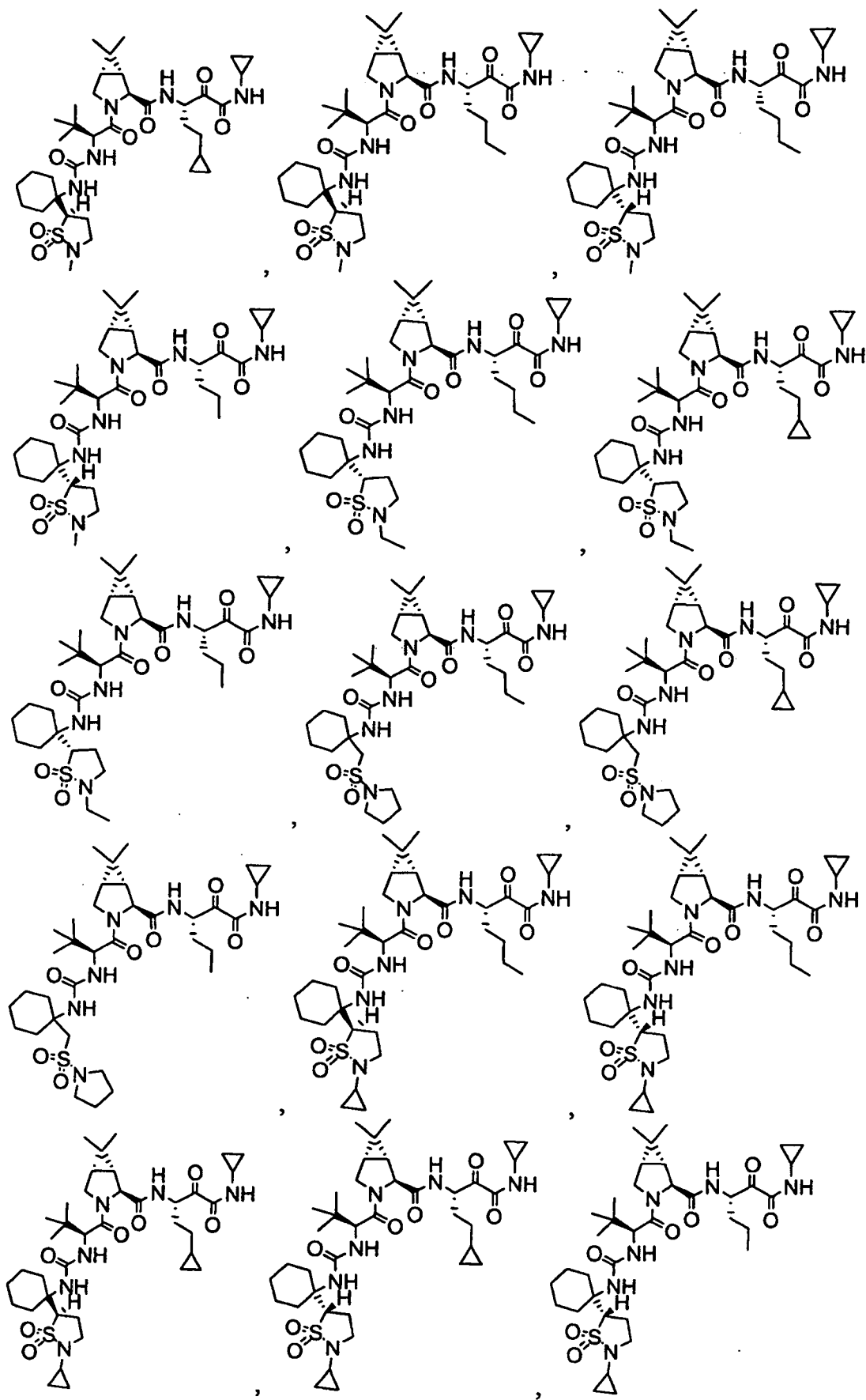
Summary of the Invention

U.S. patent application, Serial No. 11/064,673, filed February 24, 2005 (which published as US2007/0042968 on February 22, 2007), the entire disclosure of which, is incorporated herein, by reference.

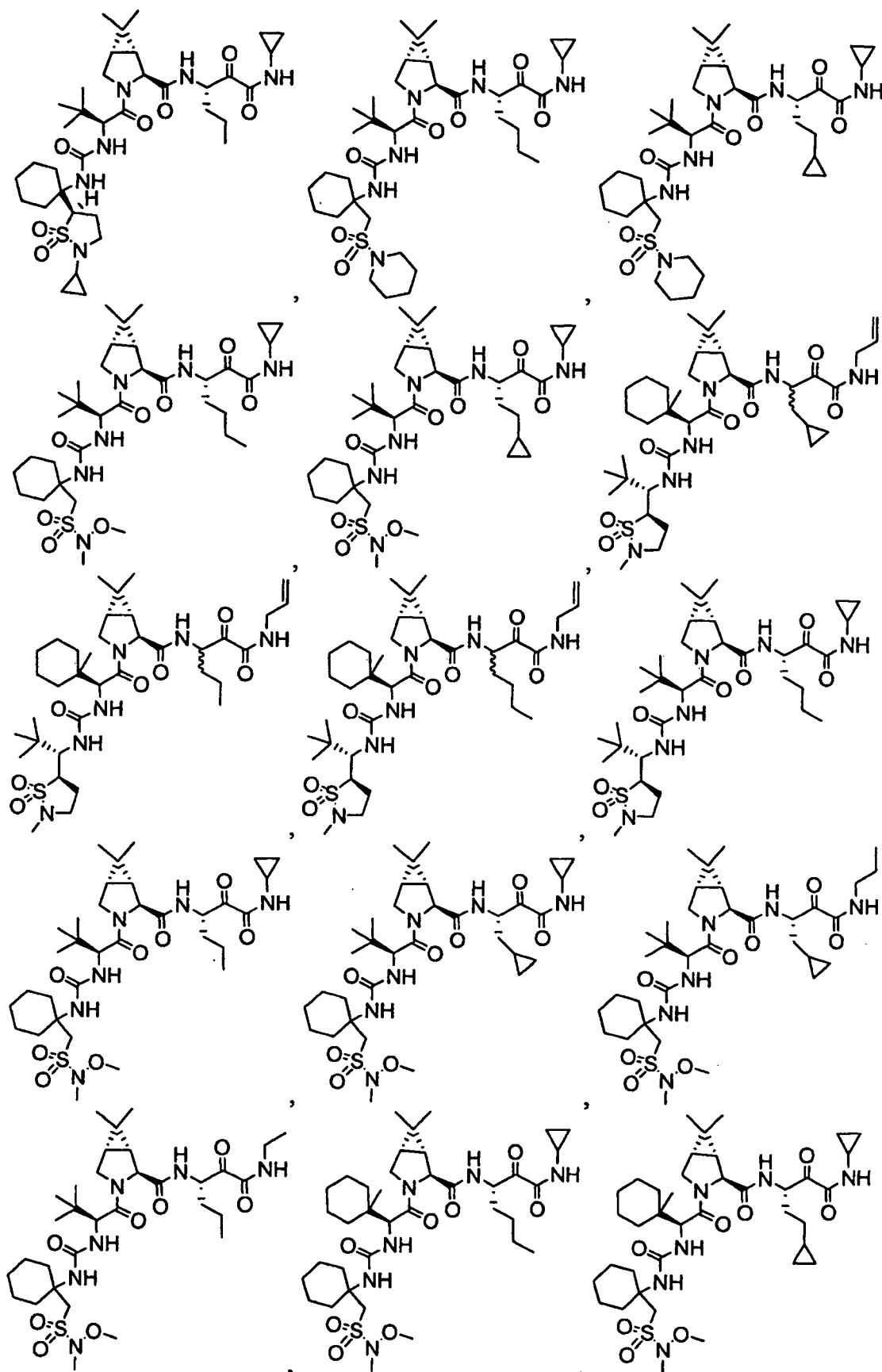
In its many embodiments, the present invention provides novel compounds as inhibitors of the HCV protease, pharmaceutical compositions containing one or more of the compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more of such compounds, methods of treatment or prevention of HCV or amelioration of one or more of the symptoms of hepatitis C using one or more of such compounds or one or more of such formulations, and methods of modulating the interaction of an HCV polypeptide with HCV protease using one or more of such compounds or one or more of such formulations. The present invention discloses compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts, solvates or esters of said compounds, said compound being selected from the compounds of structures listed below:

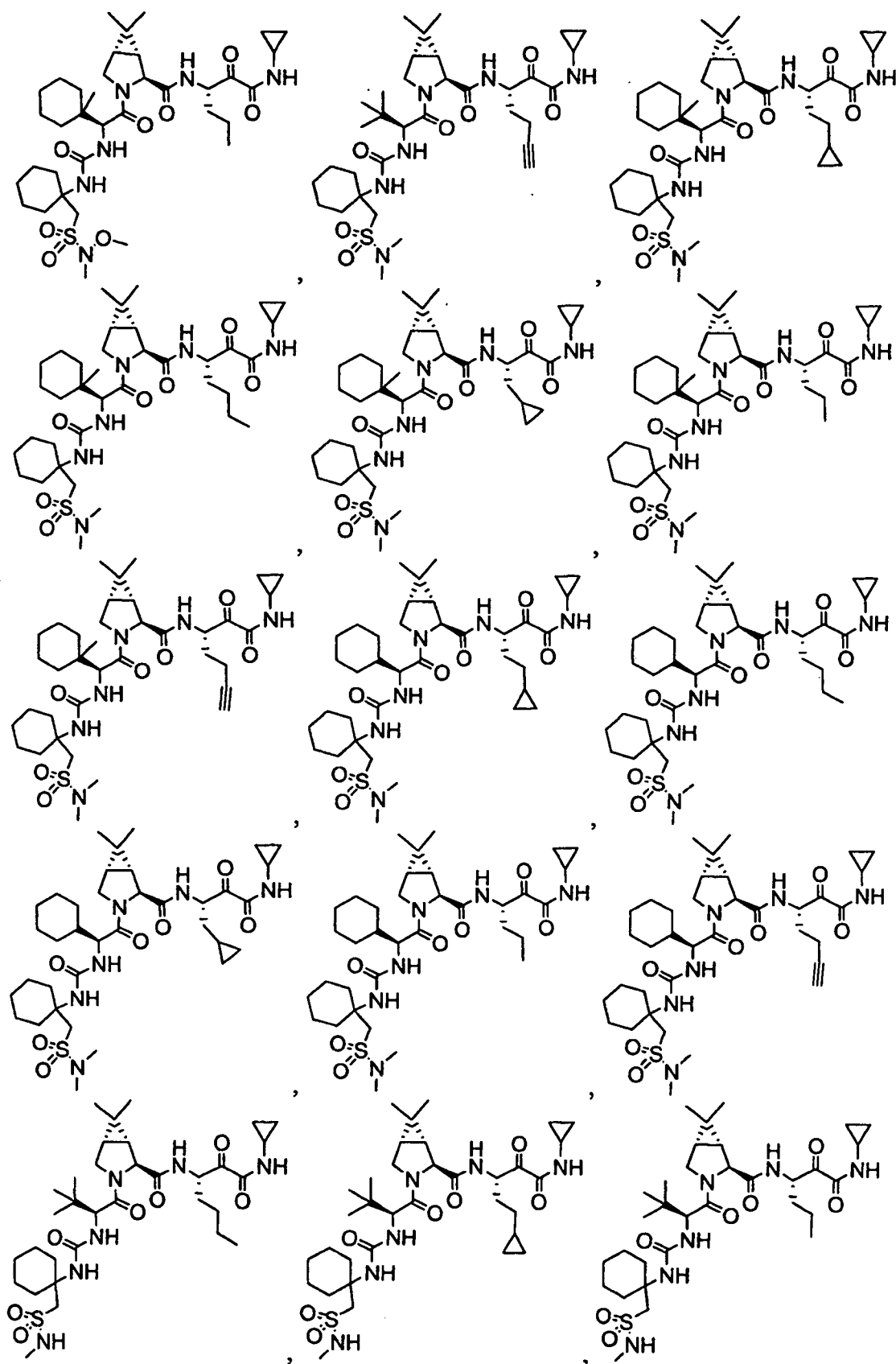


17

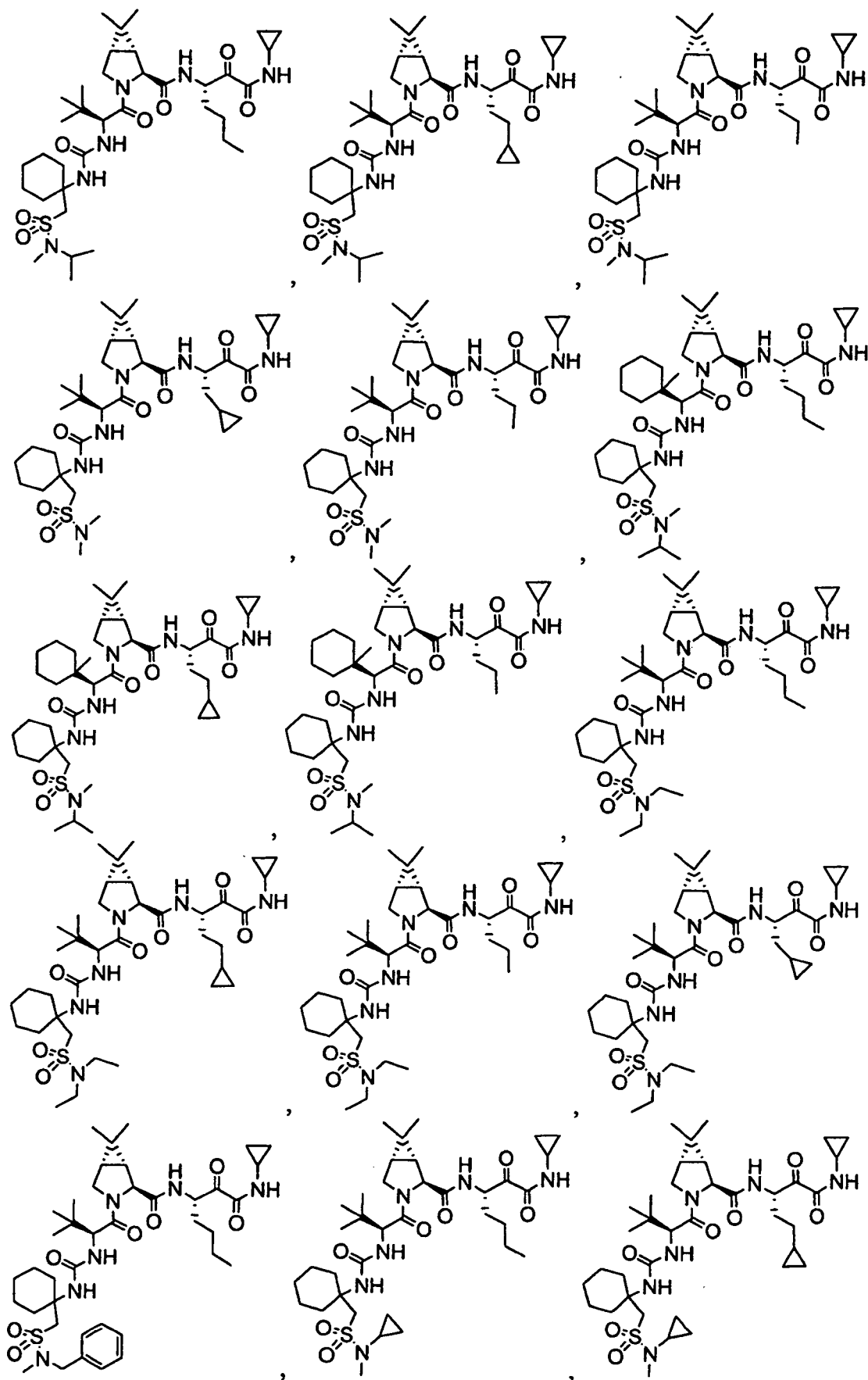


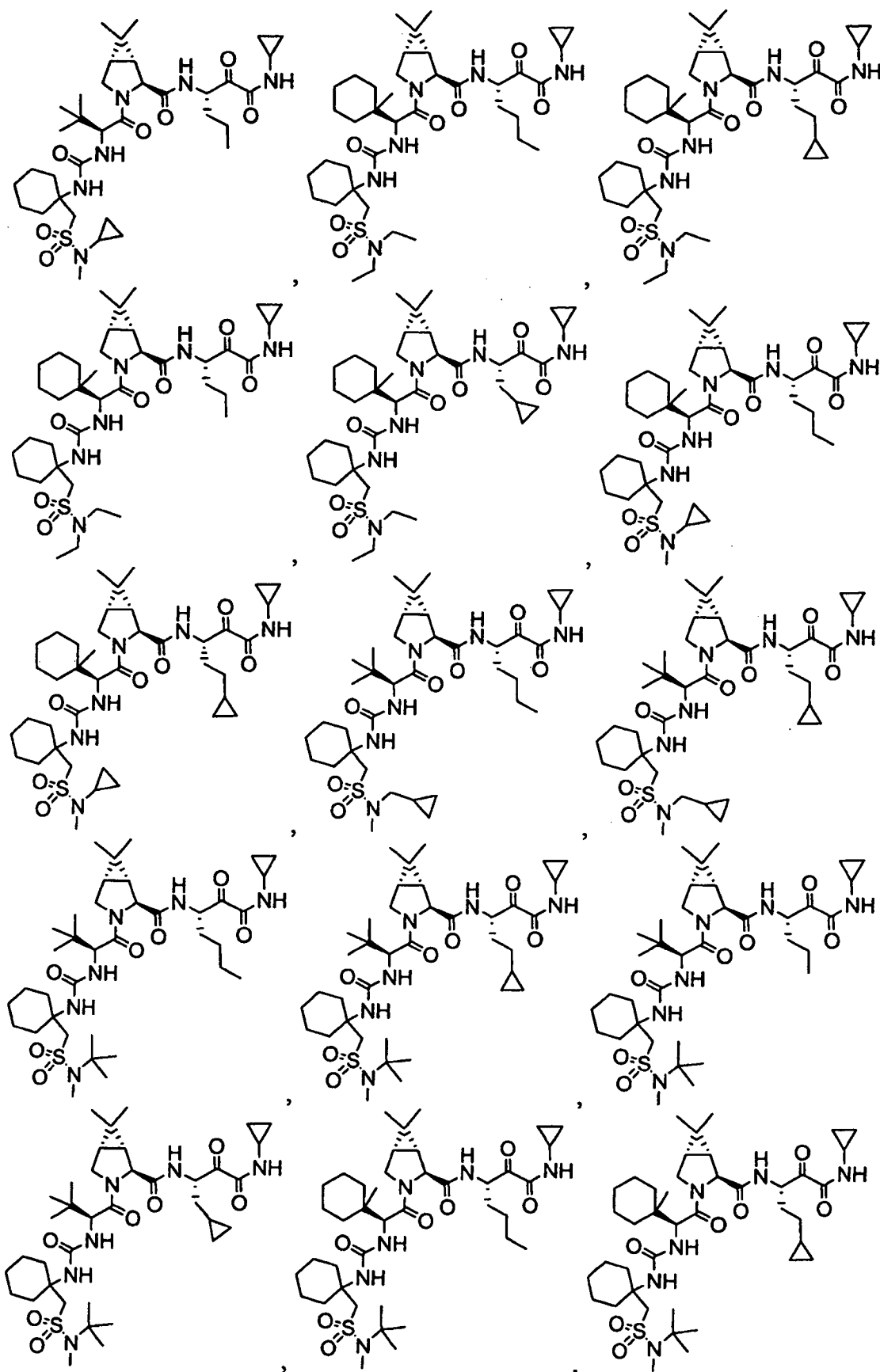
18



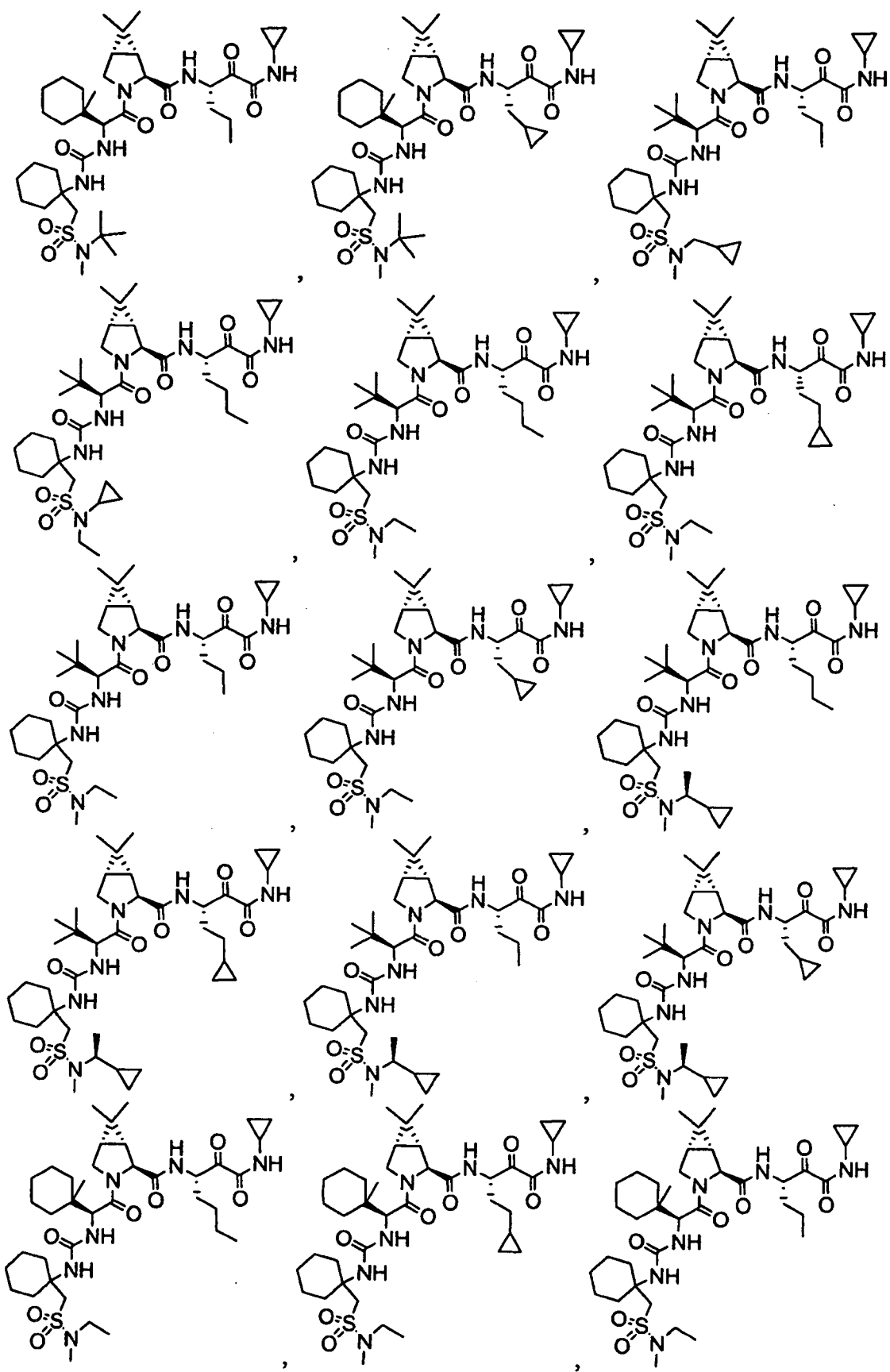


20

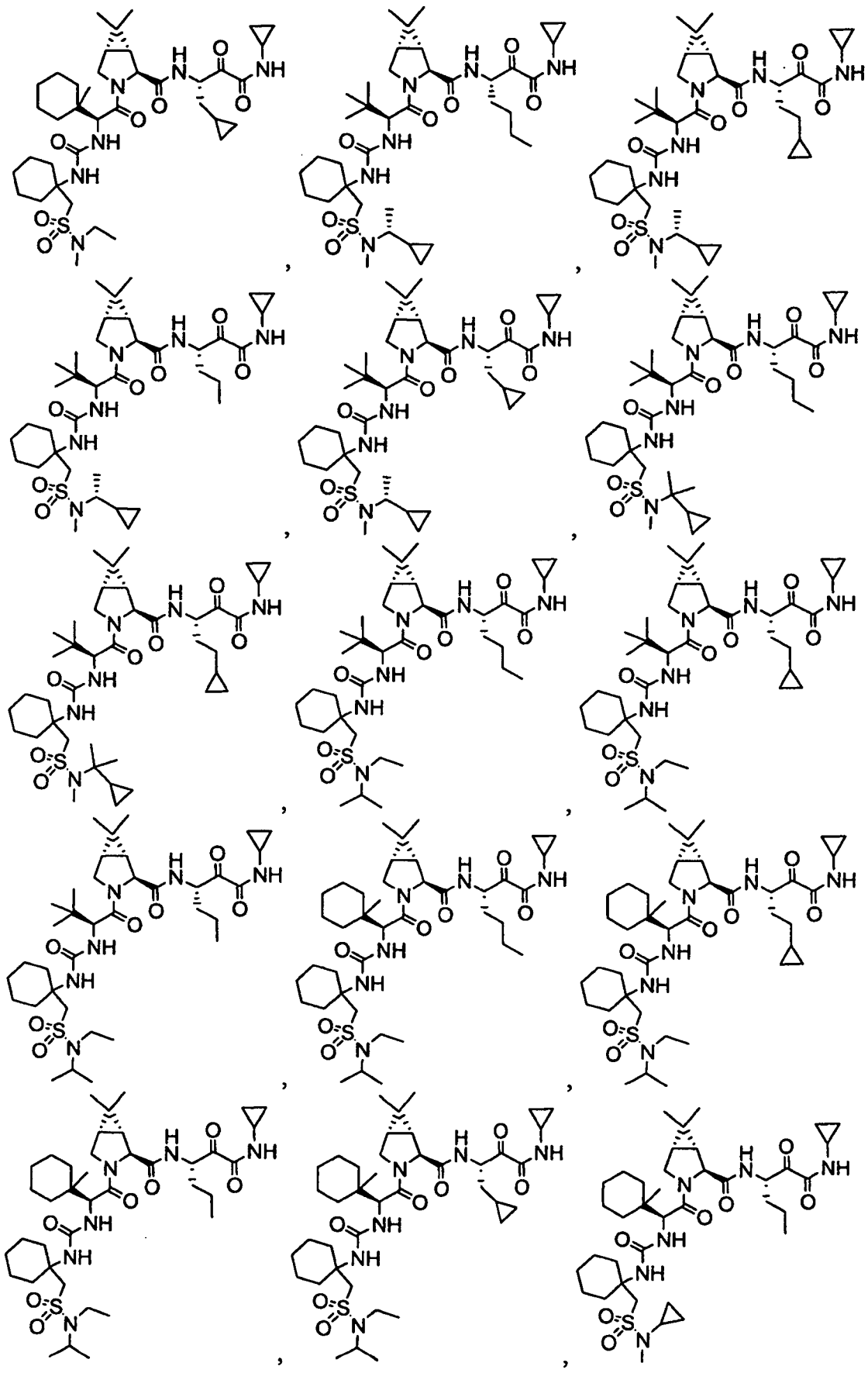




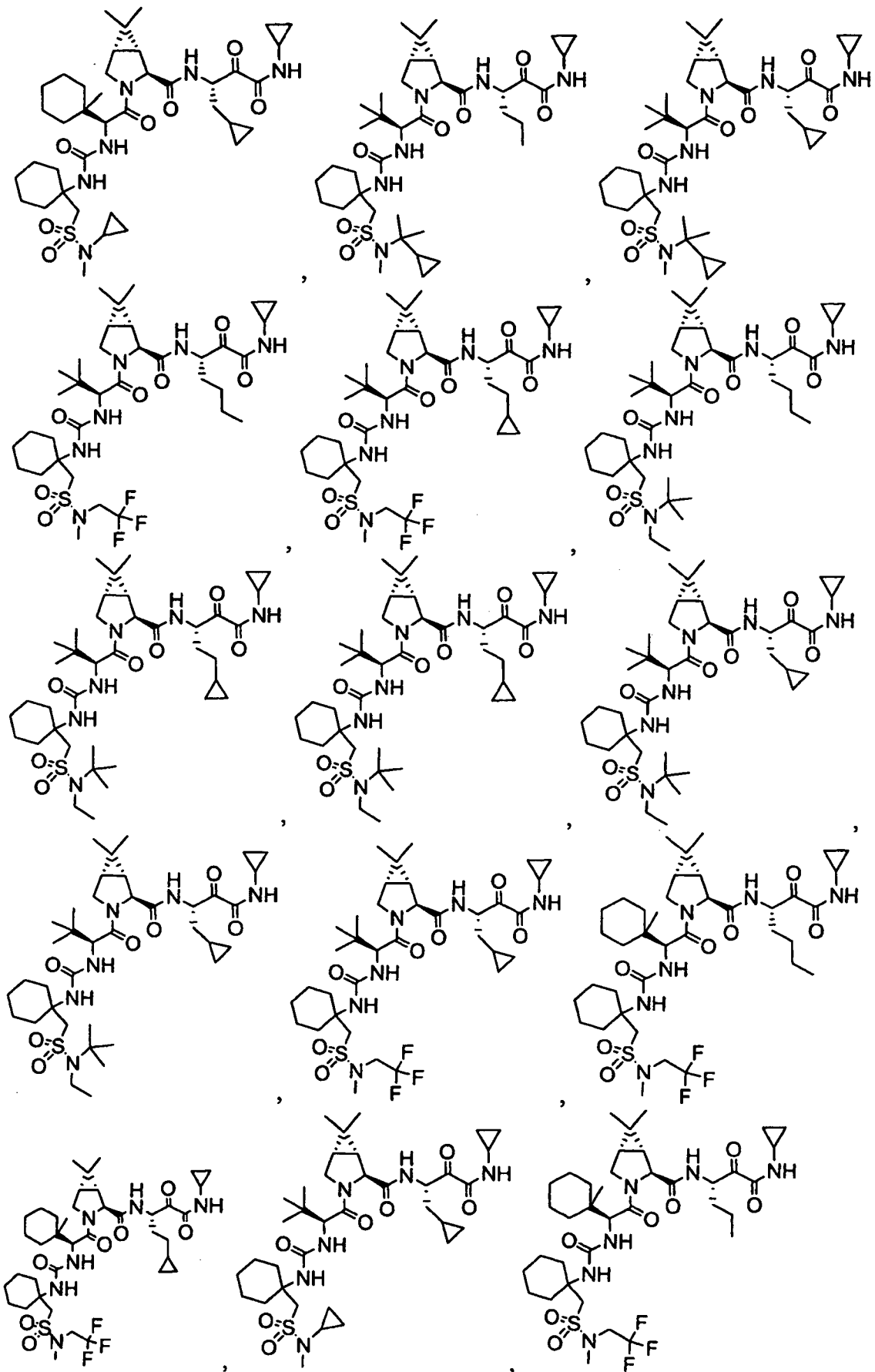
22



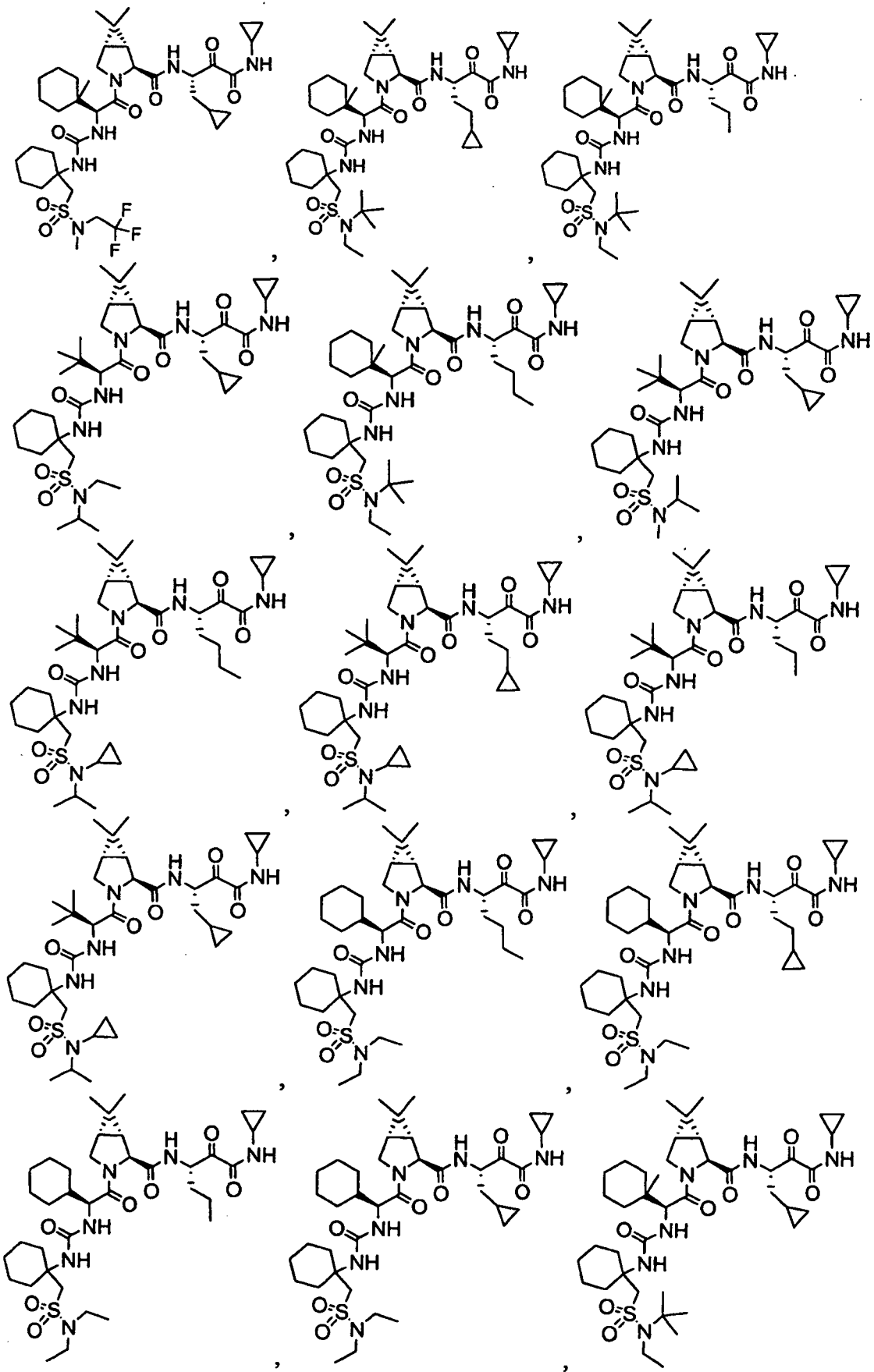
23



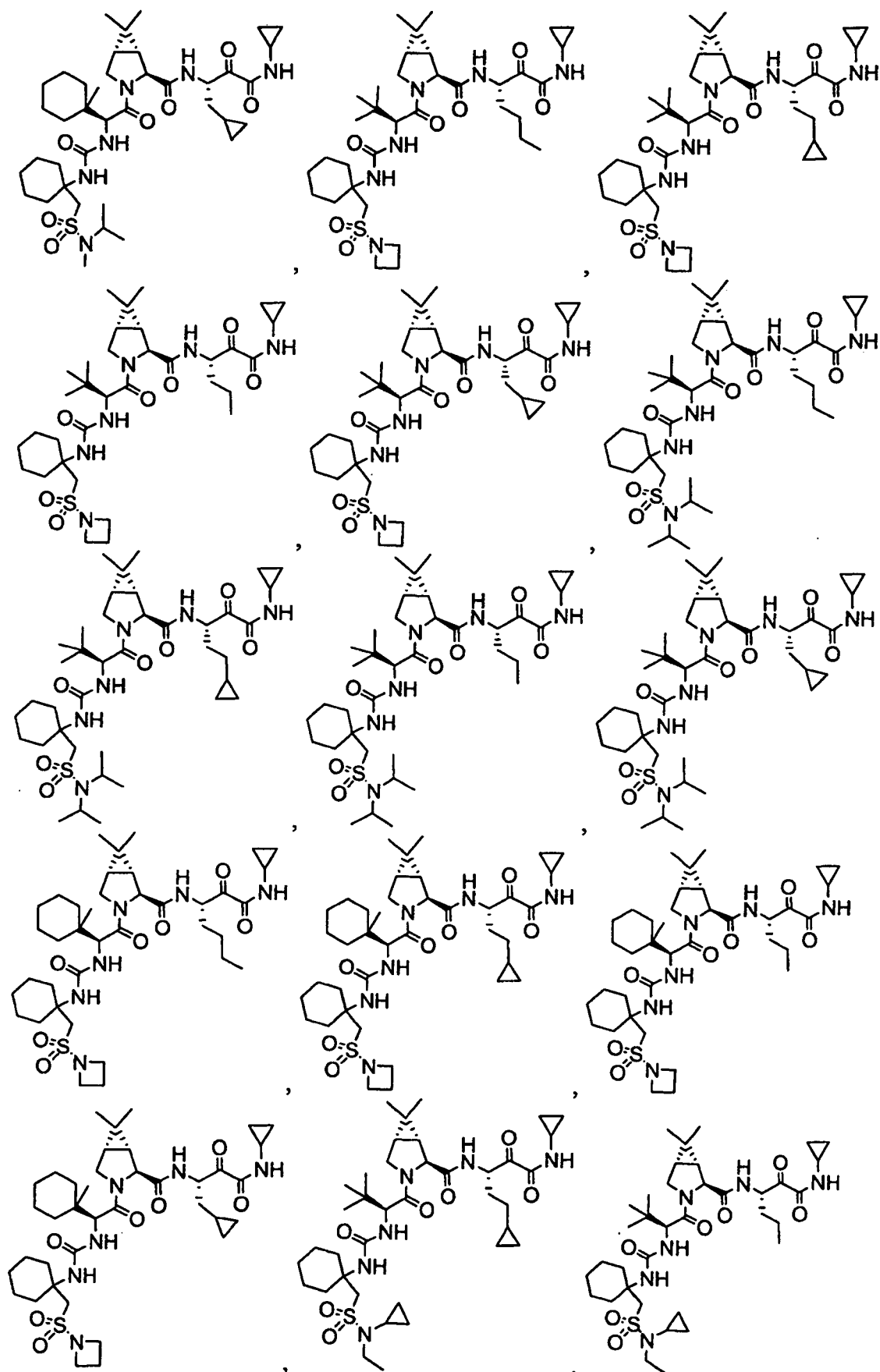
24

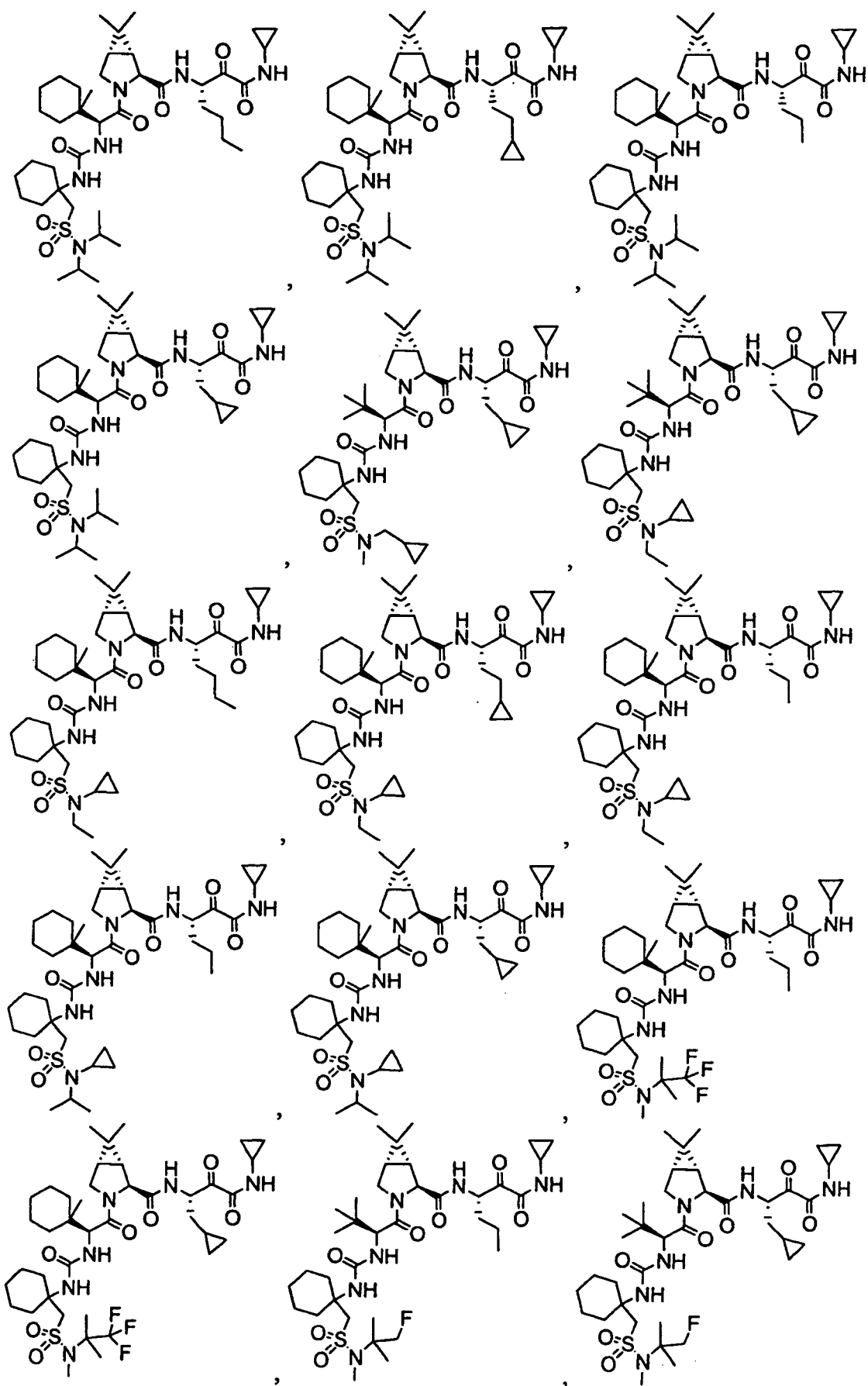


20

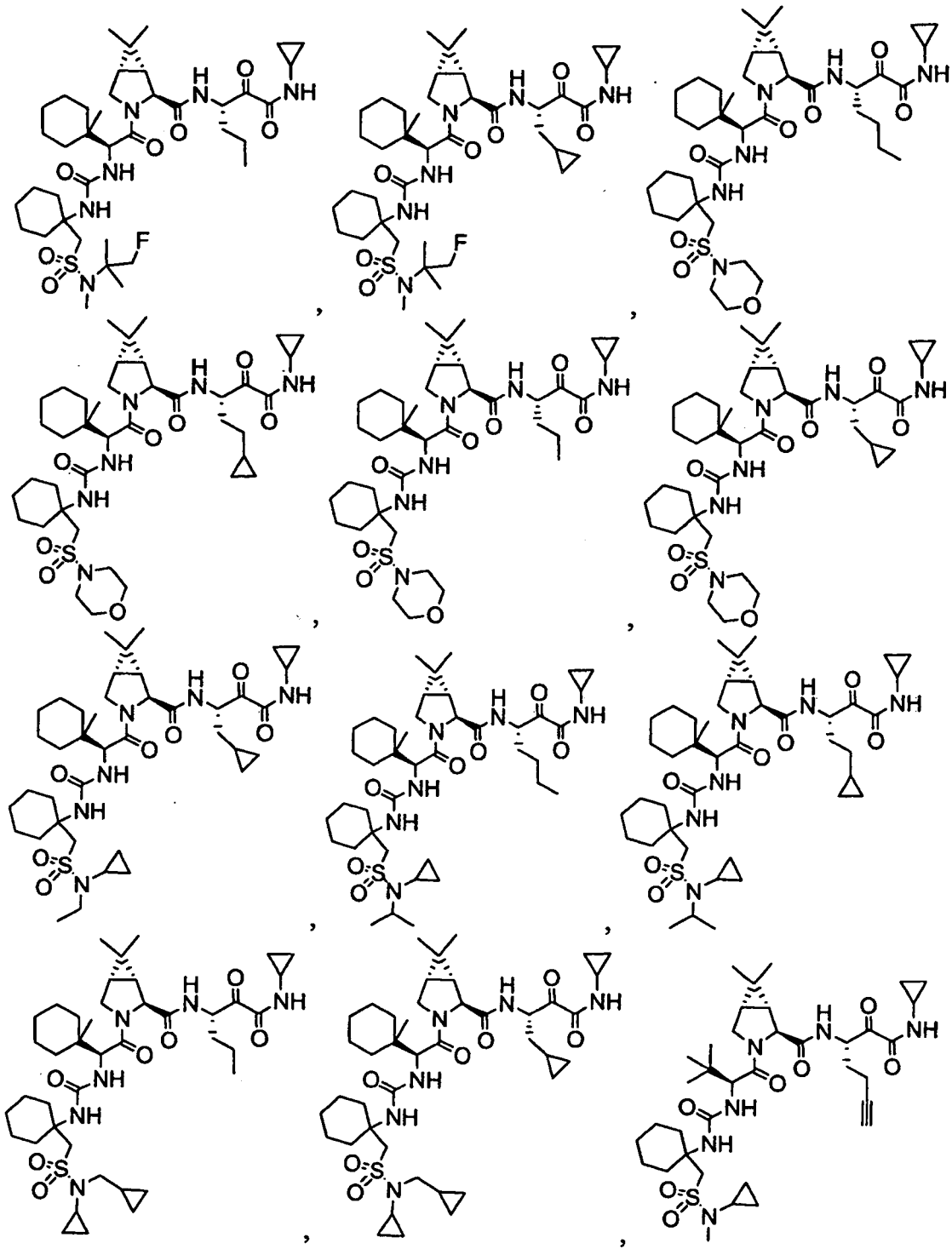


26

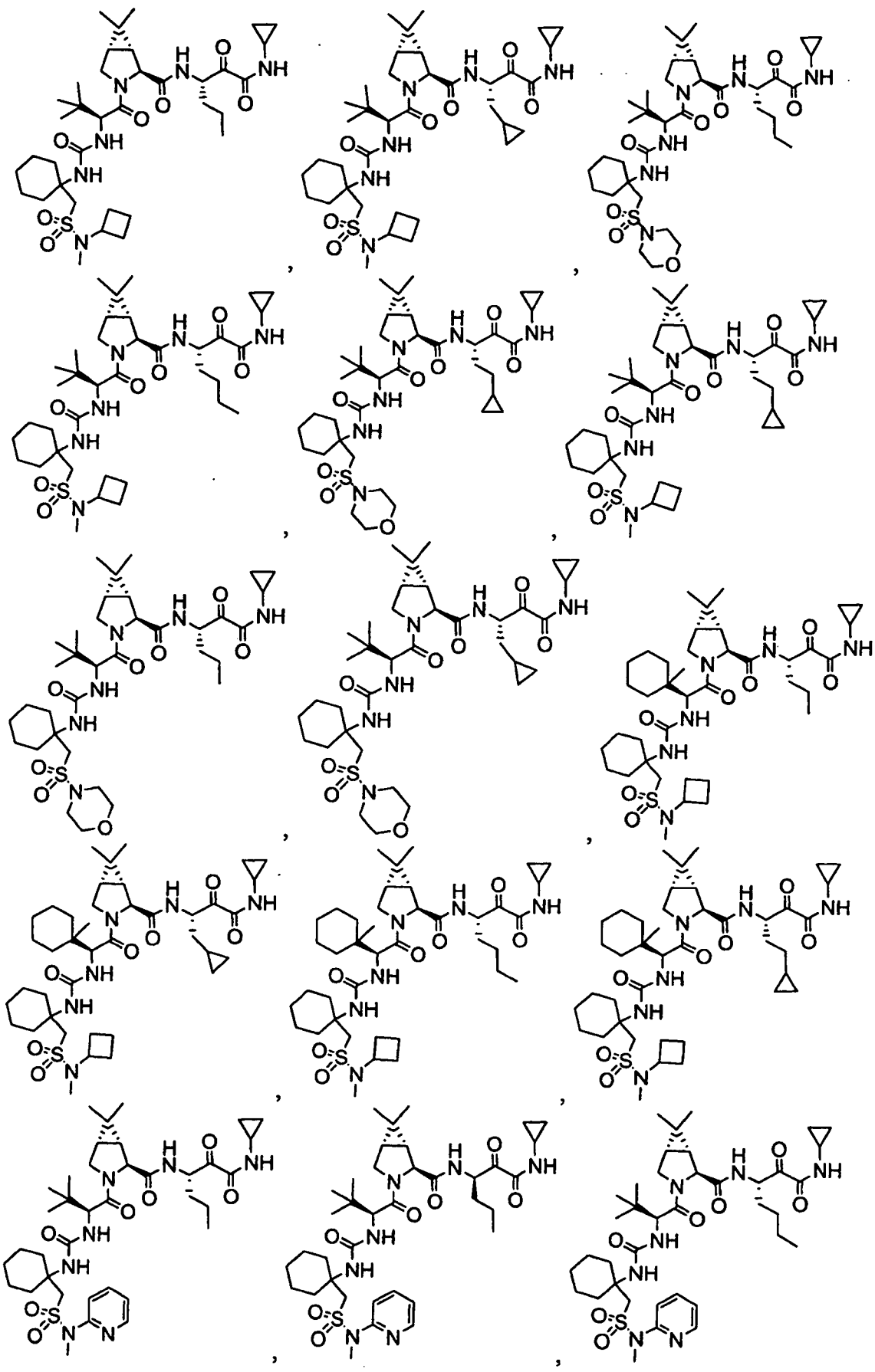




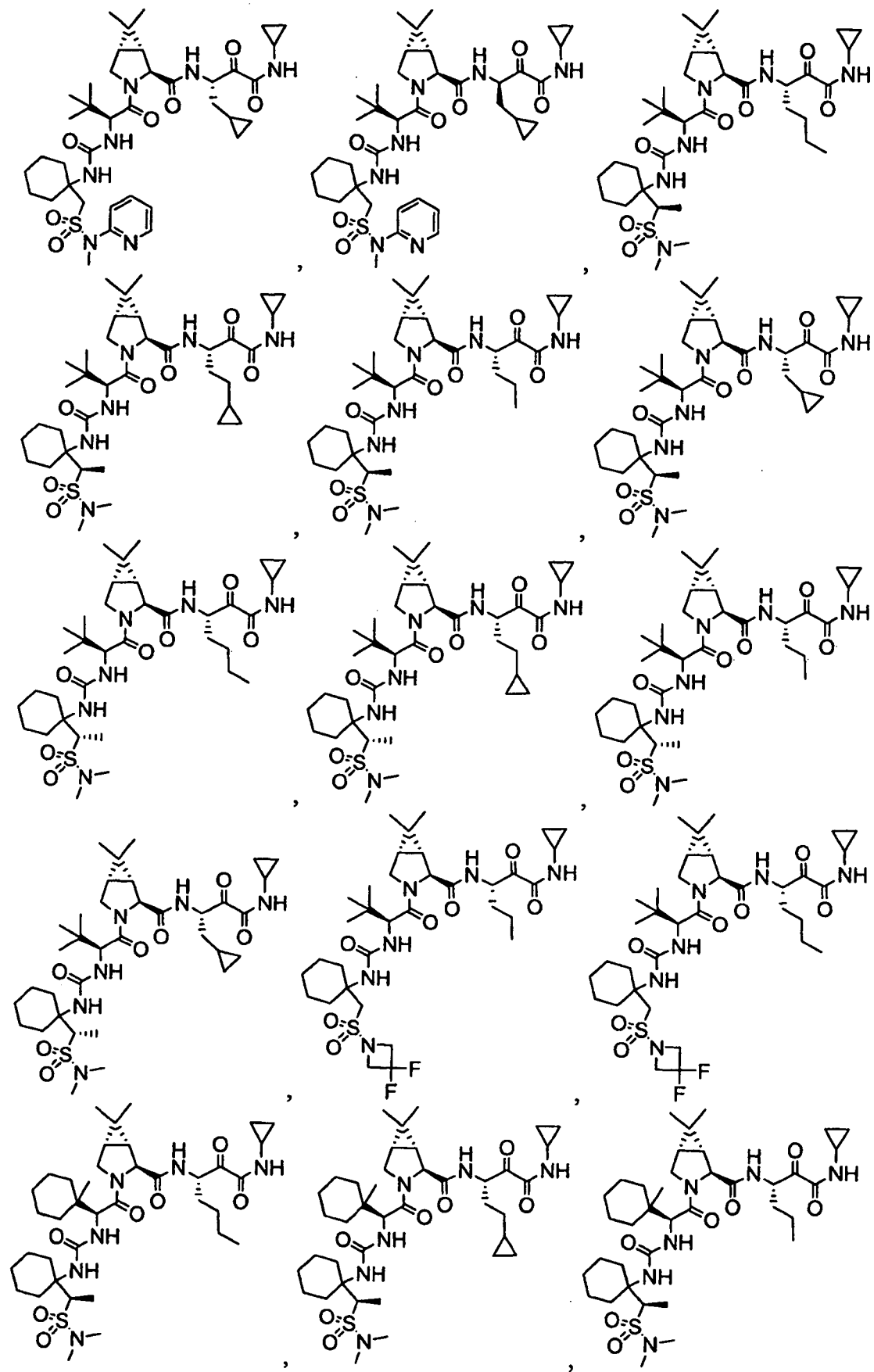
78



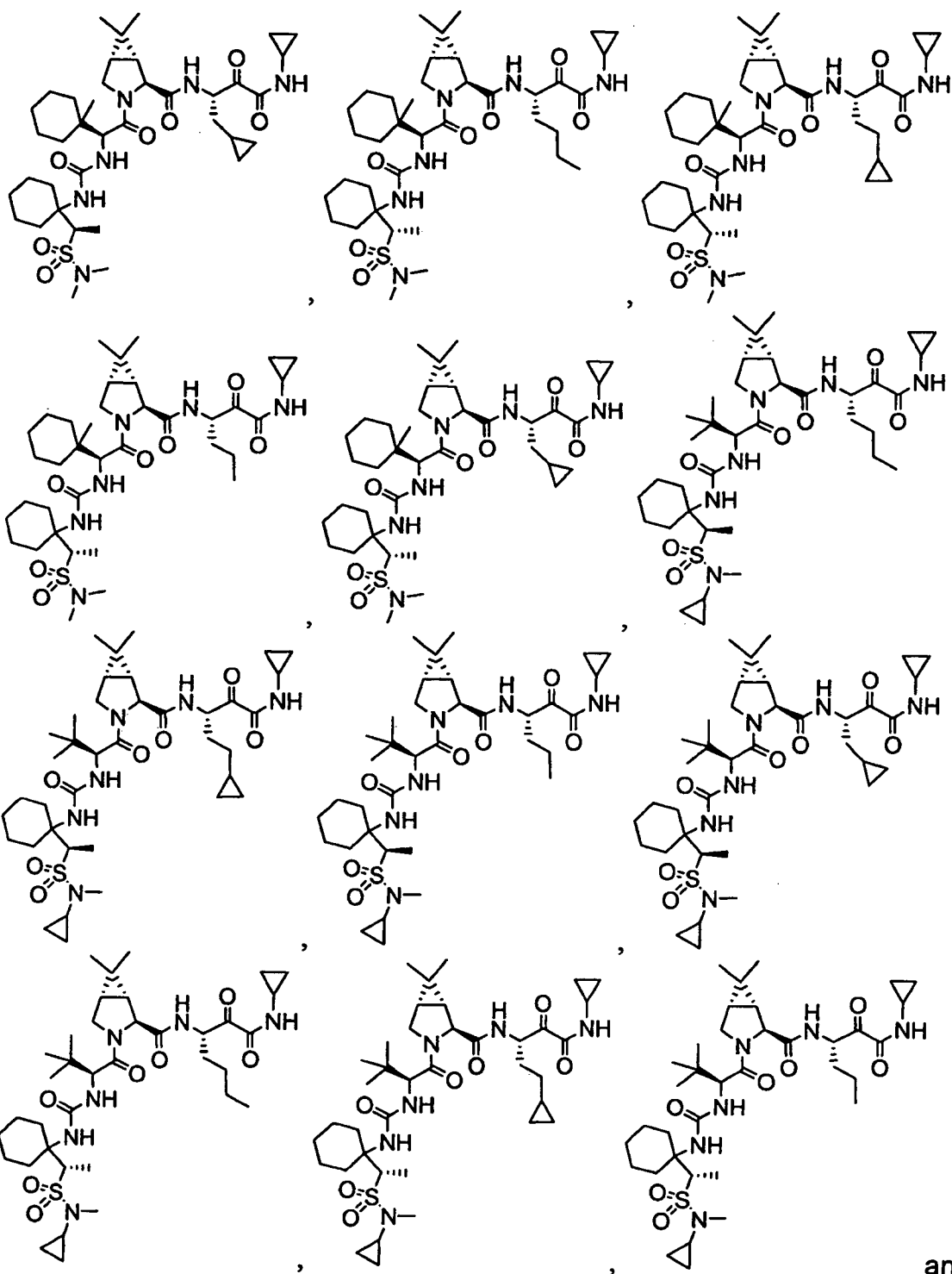
29



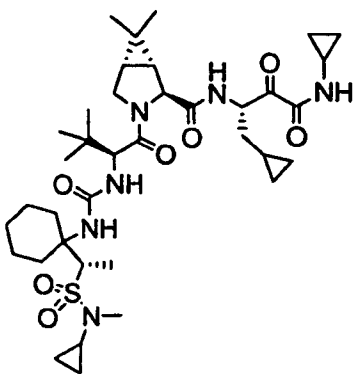
30



22



and



Detailed Description

An embodiment of the invention discloses compounds listed above and
5 shown later in Table 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester
thereof.

As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Patient" includes both human and animals.

10 "Mammal" means humans and other mammalian animals.

The term "isolated" or "in isolated form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process or natural source or combination thereof. The term "purified" or "in purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

The term “one or more” or “at least one”, when indicating the number of substituents, compounds, combination agents and the like, refers to at least one, and up to the maximum number of chemically and physically permissible, substituents, compounds, combination agents and the like, that are present or added, depending on the context. Such techniques and knowledge are well known within the skills of the concerned artisan.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

5 Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is
10 provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with
15 one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of
20 suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in
inhibiting the HCV NS3/NS4a serine protease and thus producing the desired
25 therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

The compounds of the present invention can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of the present invention herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with
30 inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of the present invention contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic

moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein.

Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the present invention may be formed, for example, by reacting a compound of the present invention with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are

considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C₁₋₂₀ alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C₆₋₂₄)acyl glycerol.

Compounds of the present invention, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

Polymorphic forms of the compounds of the present invention, and of the salts, solvates, esters and prodrugs thereof, are intended to be included in the present invention.

It is to be understood that the utility of the compounds of the present invention for the therapeutic applications discussed herein is applicable to each compound by itself or to the combination or combinations of one or more compounds as illustrated, for example, in the next immediate paragraph. The same understanding also applies to pharmaceutical composition(s) comprising such compound or compounds and method(s) of treatment involving such compound or compounds.

The compounds according to the invention can have pharmacological properties; in particular, the compounds of the invention can be inhibitors of HCV protease, each compound by itself or combined with one or more compounds selected from the compounds of the invention listed above. The compound(s) can be useful for treating diseases such as, for example, HCV, HIV, (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome), and related disorders, as well as for modulating the activity of hepatitis C virus (HCV) protease, preventing HCV, or ameliorating one or more symptoms of hepatitis C.

The compounds of the present invention may be used for the manufacture of a medicament to treat disorders associated with the HCV protease, for example, the method comprising bringing into intimate contact a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, this invention provides pharmaceutical compositions comprising the inventive compound or compounds as an active ingredient. The pharmaceutical compositions generally additionally comprise at least one pharmaceutically acceptable carrier diluent, excipient or carrier (collectively referred to herein as carrier materials). Because of their HCV inhibitory activity, such pharmaceutical compositions possess utility in treating hepatitis C and related disorders.

In yet another embodiment, the present invention discloses methods for preparing pharmaceutical compositions comprising the inventive compounds as an active ingredient. In the pharmaceutical compositions and methods of the present

invention, the active ingredients will typically be administered in admixture with suitable carrier materials suitably selected with respect to the intended form of administration, i.e. oral tablets, capsules (either solid-filled, semi-solid filled or liquid filled), powders for constitution, oral gels, elixirs, dispersible granules, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of tablets or capsules, the active drug component may be combined with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, talc, mannitol, ethyl alcohol (liquid forms) and the like. Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent inventive composition.

Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol and waxes. Among the lubricants there may be mentioned for use in these dosage forms, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum and the like.

Sweetening and flavoring agents and preservatives may also be included where appropriate. Some of the terms noted above, namely disintegrants, diluents, lubricants, binders and the like, are discussed in more detail below.

Additionally, the compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize the therapeutic effects, i.e. HCV inhibitory activity and the like. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injections or addition of sweeteners and pacifiers for oral solutions,

suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier such as inert compressed gas, e.g. nitrogen.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides such as cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein by stirring or similar mixing. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions may take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

The compounds of the invention may also be administered orally, intravenously, intranasally or subcutaneously.

The compounds of the invention may also comprise preparations which are in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active components, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of the inventive active composition in a unit dose of preparation may be generally varied or adjusted from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams, preferably from about 1.0 to about 950 milligrams, more preferably from about 1.0 to about 500 milligrams, and typically from about 1 to about 250 milligrams, according to the particular application. The actual dosage employed may be varied depending upon the patient's age, sex, weight and severity of the condition being treated. Such techniques are well known to those skilled in the art.

Generally, the human oral dosage form containing the active ingredients can be administered 1 or 2 times per day. The amount and frequency of the administration will be regulated according to the judgment of the attending clinician.

A generally recommended daily dosage regimen for oral administration may range from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams per day, in single or divided doses.

Some useful terms are described below:

5 Capsule - refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing compositions comprising the active ingredients. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers and
10 preservatives.

Tablet- refers to a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

15 Oral gel- refers to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

Powder for constitution refers to powder blends containing the active ingredients and suitable diluents which can be suspended in water or juices.

20 Diluent - refers to substances that usually make up the major portion of the composition or dosage form. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol and sorbitol; starches derived from wheat, corn, rice and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10 to about 90% by weight of the total composition, preferably from about 25 to about 75%, more preferably from about 30
25 to about 60% by weight, even more preferably from about 12 to about 60%.

Disintegrant - refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Suitable disintegrants include starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth
30 and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures. The amount

of disintegrant in the composition can range from about 2 to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to about 10% by weight.

Binder - refers to substances that bind or "glue" powders together and make them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the formulation. Binders add cohesive strength already available in the diluent or bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice and potato; natural gums such as acacia, gelatin and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 2 to about 20% by weight of the composition, more preferably from about 3 to about 10% by weight, even more preferably from about 3 to about 6% by weight.

Lubricant - refers to a substance added to the dosage form to enable the tablet, granules, etc. after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols and d'l-leucine. Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5 to about 2%, more preferably from about 0.3 to about 1.5% by weight.

Glident - material that prevents caking and improve the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidents include silicon dioxide and talc. The amount of glident in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5 to about 2% by weight.

Coloring agents - excipients that provide coloration to the composition or the dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of

the coloring agent can vary from about 0.1 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.1 to about 1%.

Bioavailability - refers to the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control.

Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures. Conventional methods for making other forms for administration such as, for example, capsules, suppositories and the like are also well known.

Another embodiment of the invention discloses the use of the inventive compounds or pharmaceutical compositions disclosed above for treatment of diseases such as, for example, hepatitis C and the like. The method comprises administering a therapeutically effective amount of the inventive compound or pharmaceutical composition to a patient having such a disease or diseases and in need of such a treatment.

In yet another embodiment, the compounds of the invention may be used for the treatment of HCV in humans in monotherapy mode or in a combination therapy (e.g., dual combination, triple combination etc.) mode such as, for example, in combination with antiviral and/or immunomodulatory agents. Examples of such antiviral and/or immunomodulatory agents include Ribavirin (from Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) and LevovirinTM (from ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406TM (from Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803TM (from ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), HeptazymeTM (from Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497TM (from Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), ThymosinTM (from SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), MaxamineTM (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), mycophenolate mofetil (from Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferon (such as, for example, interferon-alpha, PEG-interferon alpha conjugates) and the like. "PEG-interferon alpha conjugates" are interferon alpha molecules covalently attached to a PEG molecule. Illustrative PEG-interferon alpha conjugates include interferon alpha-2a (RoferonTM, from Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) in the form of pegylated interferon alpha-

42

2a (e.g., as sold under the trade name PegasysTM), interferon alpha-2b (IntronTM, from Schering-Plough Corporation) in the form of pegylated interferon alpha-2b (e.g., as sold under the trade name PEG-IntronTM), interferon alpha-2c (Berofer AlphaTM, from Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) or consensus interferon
5 as defined by determination of a consensus sequence of naturally occurring interferon alphas (InfergenTM, from Amgen, Thousand Oaks, California).

As stated earlier, the invention includes tautomers, rotamers, enantiomers and other stereoisomers of the inventive compounds also. Thus, as one skilled in the art appreciates, some of the inventive compounds may exist in suitable isomeric
10 forms. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention.

Another embodiment of the invention discloses a method of making the compounds disclosed herein. The compounds may be prepared by several techniques known in the art. Illustrative procedures are outlined in the following reaction schemes. The illustrations should not be construed to limit the scope of the
15 invention which is defined in the appended claims. Alternative mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art.

It is to be understood that while the following illustrative schemes describe the preparation of a few representative inventive compounds, suitable substitution of any of both the natural and unnatural amino acids will result in the formation of
20 the desired compounds based on such substitution. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention.

For the procedures described below, the following abbreviations are used:

THF: Tetrahydrofuran

DMF: N,N-Dimethylformamide

25 EtOAc: Ethyl acetate

DCM: Dichloromethane

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate

MeOH: Methanol

TLC: Thin Layer Chromatography

30 pH: percent Hydrogen

Sat.: Saturated

n-BuLi: n-butyl lithium

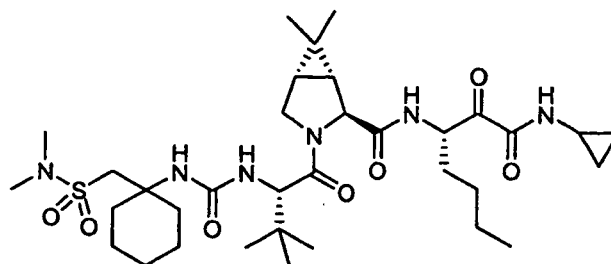
RT: Room Temperature

DPPA: Diphenyl phosphoryl azide

General Schemes for Preparation of Target Compounds

Compounds of the present invention were synthesized using the general schemes as described to make Preparative Examples 1200 and 1261 as described below.

Preparative Example 1200:

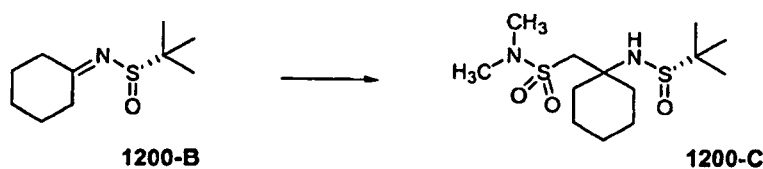


Step 1:



2-Methyl-propane-2-sulfinic acid cyclohexylideneamide (1200-B): Titanium tetraethoxide (2 eq, 3.56 mL, d 1.088) was added to a solution of cyclohexanone (1.2 eq, 1.0 g, 1.05 mL, d 0.947) in 20 mL of dry THF under nitrogen atmosphere. After 5 min, (S)-t-butanesulfinamide (**1200-A**, 1.028 g) in 10 mL of THF was added dropwise. The mixture was heated to 60 °C overnight. The reaction mixture was poured into an equal volume of aqueous saturated sodium bicarbonate solution with rapid stirring and immediately filtered through celite. The filter cake was washed with ethyl acetate (50 mL). The layers in the filtrate were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (gradient: ether/hexanes; 1:9 to 1:1) to afford the product **1200-B** (1.3 g; 76 %) as a colorless oil. The product was kept under inert atmosphere at -20 °C.

Step 2:

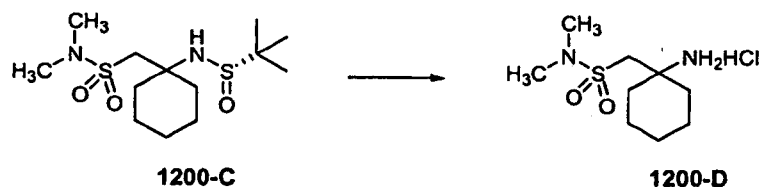


N,N-Dimethyl-C-[1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-cyclohexyl]-

methanesulfonamide (1200-C): n-Butyllithium (1.3 eq, 8.07 mL of a 1.6M soln in hexanes) was added dropwise to a cooled (-78 °C) solution of N,N-dimethyl methanesulfonamide (1.35 eq, 1.65 g) in 100 mL of dry THF under anhydrous

atmosphere. The mixture was stirred for 30 min at that temperature and then transferred via cannula to a solution of sulfinyl imine **1200-B** (2.0 g) in 100 mL of dry THF at -78 °C. After addition was completed, the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched at -78 °C by addition of 20 mL of aqueous saturated ammonium chloride solution. The mixture was allowed to reach room temp and then partitioned between dichloromethane (300 mL) and aqueous saturated sodium bicarbonate solution (300 mL). The aqueous layer was back extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (gradient: dichloromethane/hexanes; 1:1 to 30% acetone in dichloromethane/hexanes; 1:1) to afford the product **1200-C** (1.36 g; 42 %) as a colorless oil.

Step 3:



C-(1-Amino-cyclohexyl)-N,N-dimethyl-methanesulfonamide hydrochloric salt

20 **(1200-D):** The sulfonamide **1200-C** (1.3 g) was dissolved in 40 mL of methanol and treated with 10 mL of 4M HCl solution in dioxane. The mixture was stirred for about 30 min until all the starting material had been consumed as determined by TLC (20% acetone in dichloromethane/hexanes, 1:1). The mixture was evaporated to dryness. Dichloromethane was added (15 mL) to make a cloudy solution. Upon
25 addition of 100 mL of ether a white precipitated formed. The product **1200-D** (1.02 g; 98 %) was recovered by filtration using filter paper Whatman #1.

Step 4:

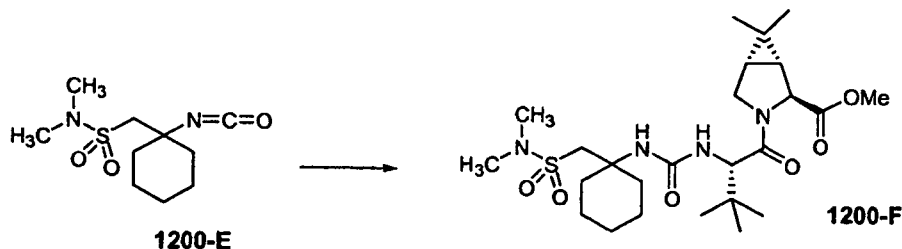
36



C-(1-Isocyanato-cyclohexyl)-N,N-dimethyl-methanesulfonamide (1200-E): A

solution of amine hydrochloride **1200-D** (520 mg) in 40 mL of dichloromethane was treated with 20 mL of aqueous saturated sodium bicarbonate solution and stirred vigorously for 10 min at 0 °C. Stirring was stopped and layers were allowed to separate. Phosgene (10 mL of 20% solution in toluene) was added to the organic layer (lower layer) in one portion. The mixture was vigorously stirred immediately after addition for 10 min at 0 °C and further stirred at room temp for 3 h. The mixture was diluted with 100 mL of dichloromethane and layers were separated. The organic layer was washed with 50 mL of cold aqueous saturated sodium bicarbonate solution and dried over magnesium sulfate. The organic layer was filtered and diluted with 15 mL of toluene. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and the product **1200-E** was maintained as a 0.2M solution.

Step 5:

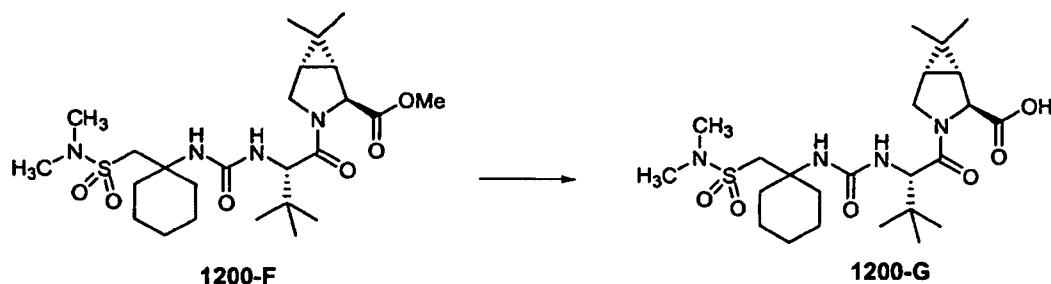


3-{2-[3-(1-Dimethylsulfamoylmethyl-cyclohexyl)-ureido]-3,3-dimethyl-buteryl}-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid methyl ester (1200-F): A solution of previously described P2-P3 amine hydrochloride, **20.07** (U.S.

patent application, Serial No. 11/064,673, Intermediate 20.07) (1.2 eq, 1.0 g) in 30 mL of dichloromethane was cooled to 0 °C and treated N-methylmorpholine (2.5 eq, 0.72 mL, d 0.920). After 5 min, a solution of isocyanate **1200-E** (13.0 mL of 0.2M solution in toluene) was also added. The reaction mixture was stirred for further 3 h (temp from 0 to 25 °C). The mixture was treated with aqueous 1M HCl (50 mL) and the product was taken into ethyl acetate (300 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The mixture was filtered and

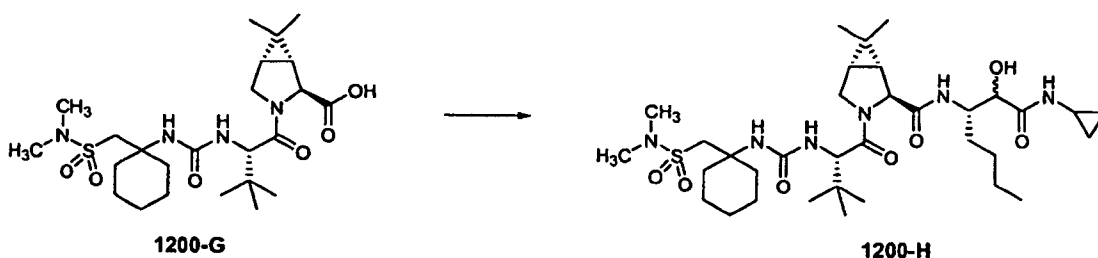
concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (gradient: acetone/hexanes; 1:9 to 4:6) to afford the product **1200-F** (850 mg; 62 %) as a white solid.

Step 6:



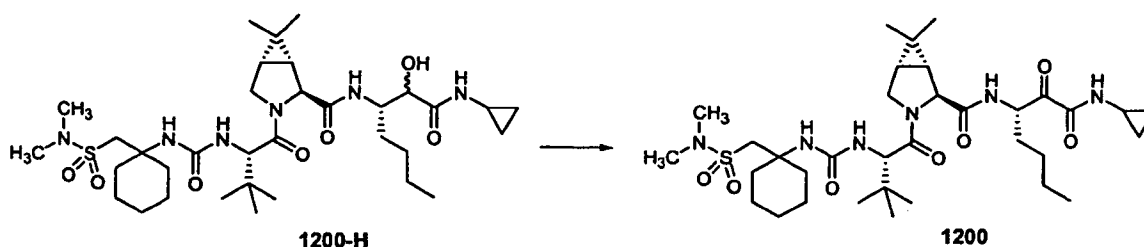
3-{2-[3-(1-Dimethylsulfamoylmethyl-cyclohexyl)-ureido]-3,3-dimethyl-buteryl}-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (1200-G**):** A solution of methyl ester **1200-F** (840 mg) in 30 mL of a 2:1 mixture of THF/water was cooled to 0 °C and treated with lithium hydroxide monohydrate (2.5 eq, 166 mg). The mixture was stirred for 10 min and the cooling bath was removed. The reaction was stirred at room temp until all starting material had been consumed as determined by TLC (acetone/hexanes; 3:7). After 2 h, the mixture was treated with aqueous 1M HCl (approx 50 mL) turning the mixture acidic (pH 2). The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the product **1200-G** (815 mg; 98 %) as a white solid.

Step 7:

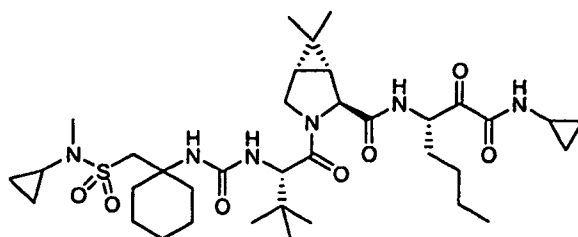


3-{2-[3-(1-Dimethylsulfamoylmethyl-cyclohexyl)-ureido]-3,3-dimethyl-buteryl}-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid [1-(cyclopropylcarbamoyl-hydroxy-methyl)-pentyl]-amide (1200-H**):** A solution of acid **1200-G** (250 mg) in 5 mL of dry dichloromethane and 5 mL of dry DMF was stirred at 0 °C and treated with HATU (1.4 eq, 259 mg). The amine hydrochloride **8371** (previously described in U.S. patent application, Serial No. 11/064,673,

Example 837, Step H), (1.3 eq, 149 mg) was added followed by N-methylmorpholine (4 eq, 0.21 mL, d 0.920). The reaction mixture was stirred overnight (temp 0 to 25 °C). All the volatiles were removed in rotovap and the residue was dissolved in 80 mL of ethyl acetate. The organic layer was washed with water (15 mL), aqueous 1M HCl (15 mL), aqueous saturated sodium bicarbonate soln (15 mL), and brine (15 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in rotovap. The product **1200-H** was used without further purification.

Step 8:

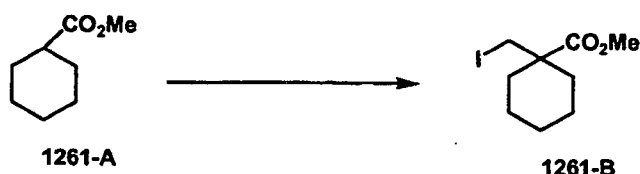
3-{2-[3-(1-Dimethylsulfamoylmethyl-cyclohexyl)-ureido]-3,3-dimethyl-butyl}-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid(1-cyclopropylaminooxalyl-pentyl)-amide (1200): A solution of hydroxyamide **1200-H** (0.485 mmol) in 5 mL of dichloromethane was treated with Dess-Martin periodinane (1.3 eq, 267 mg). The mixture was stirred for 30 min at room temp. The reaction was quenched by addition of aqueous sat sodium thiosulfate solution (10 mL). The mixture was stirred for 10 min followed by addition of aqueous sat sodium bicarbonate solution (20 mL). The mixture was stirred for further 10 min. The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in rotovap. The residue was purified on silica gel (Biotage 25-S column; gradient: 10 to 50% acetone in hexanes) to afford the product **1200** (330 mg; 98%) as a white solid.

Preparative Example 1261:

3-[2-(3-{1-[(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-methyl]-cyclohexyl}-ureido)-3,3-dimethyl-butyryl]-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (1-cyclopropylaminooxalyl-pentyl)-amide (1261)

Step 1:

5



1-Iodomethyl-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (1261-B):

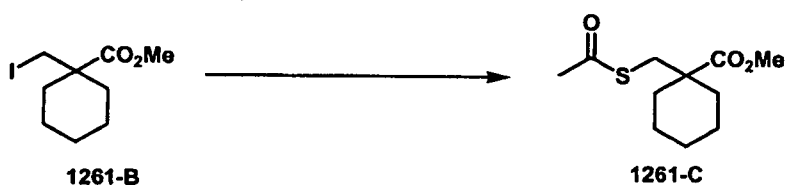
To a -78°C of Diisopropyl amine (132 mmol, 18.65 mL) in THF (100mL) was added n-BuLi (120 mmol, 75 mL). Cold bath was removed and put back after 30 minutes.

10

Cyclohexane carboxylic acid methyl ester **1261-A** (15.57g, 109 mmol) was added dropwise in THF (50 mL). After 1h, Diiodomethane (109 mmol, 8.78 mL) was added while keeping temperature below 10°C. After addition, reaction was warmed to RT and stirred overnight. After 18h, reaction was quenched with NH₄Cl and extracted with EtOAc. Washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to provide 35 g of product **1261-B**.

15

Step 2:



1-Acetylsulfanylmethyl-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (1261-C): To a cold solution of crude **1261-B** (109 mmol) in DMF (90 ml) was added Potassium thioacetate (1.2 equiv, 131 mmol, 15 g) maintaining temperature below 30°C. The reaction was stirred for 18 h then cooled to 10°C and water (160 mL) was added. Reaction was extracted with EtOAc and washed with NaHCO₃ sat., then brine. The dark organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to a dark oil. Purification - HPFC (High Pressure Flash Chromatography) 75+M prepacked silica cartridge (1 to 5% EtOAc), UV collection. After concentration, 20.43 g of product **1261-C** was obtained.

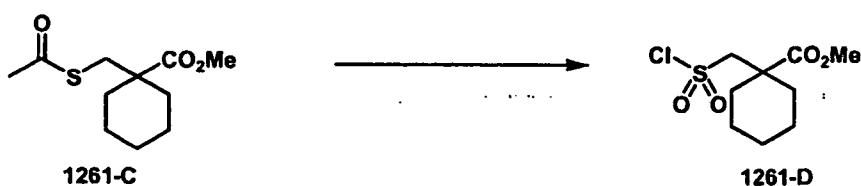
20

25

Step 3:

49

40



1-Chlorosulfonylmethyl-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (1261-D): To a stirred solution of thioester **1261-C** (53 mmol, 12.23g) in acetic acid (55 mL) was added water (212 mmol, 3.8 g). Then, chlorine gas (11.3g, balance in hood, 159 mmol) was bubbled lightly through for about 15-20 minutes. Balance indicated about 11.5 g when bubbling was stopped. Internal temp rose to 55°C. Reaction was cooled down. TLC indicated conversion to a slightly more polar spot. A very small amount of a second more polar spot is also visible. Diluted in DCM, washed with water (twice), then NaOH (0.5N) and brine. DCM layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to provide 12 g of **1261-D** as a light yellow oil.

Step 4:

1-[(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-methyl]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (1261-E): To a RT solution of DCM (10 mL) containing sulfonyl chloride **1261-D** (4 mmol, 1g) was added cyclopropyl amine (1.5 equiv, 6 mmol, 0.36g) followed by Et₃N (2 mL). After 5 h, reaction was poured into EtOAc and washed with NaHCO₃, HCl 1.0N and brine. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to yield 1.28g (99%) of cyclopropyl sulfonamide intermediate. To a 0°C solution of sulfonamide (4 mmol) in DMF (10 mL) was added Cs₂CO₃ (1.5 equiv, 6 mmol, 2g) followed by MeI (1.8 equiv, 7.2 mmol, 0.45 mL). Reaction was stirred over night. Diluted with EtOAc and washed with water (2x50 mL), NH₄Cl and brine. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to a light yellow oil, **1261-E** (1.15g).

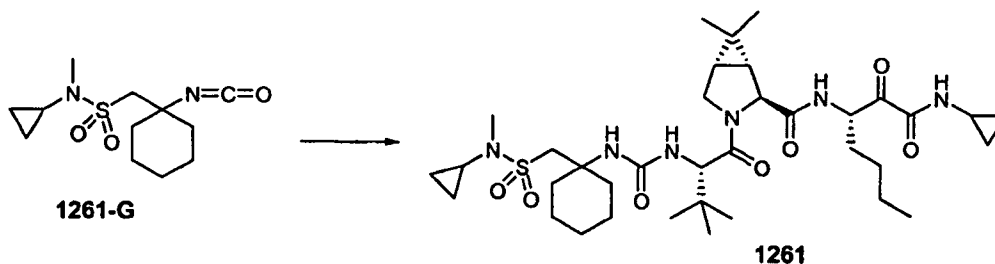
Step 5:

1-[(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-methyl]-cyclohexanecarboxylic acid (1261-F):

To a RT solution of MeOH (30 mL) containing ester **1261-E** (4 mmol, 1.1g) was added aqueous KOH (17.6 mL, 61.7 mmol) and the reaction was brought to 55°C for 18 hours. Volatile were removed under vacuum and residue was acidified to pH 4 with HCl 1.0N. Diluted with EtOAc and washed with water (2x20 mL) and brine. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated down to give acid **1261-F** (1.09g, 96%).

Step 6:**N-Cyclopropyl-C-(1-isocyanato-cyclohexyl)-N-methyl-methanesulfonamide (1261-G):**

To a RT solution of toluene (15 mL) containing acid **1261-F** (3.96 mmol, 1.09g) was added DPPA (0.85 mL, 3.96 mmol) followed by Et₃N (0.56 mL, 3.96 mmol). The reaction was stirred at RT for 10 min then refluxed for 2 hours. Reaction was cooled down to RT and diluted with DCM (50 mL). Washed with NaHCO₃, brine and organic layer was dried over MgSO₄. The volatile were removed and the residue was diluted with DCM (15 mL) to give **1261-G** as a 0.26M solution.

Step 7:**3-[2-(3-{1-[(Cyclopropyl-methyl-sulfamoyl)-methyl]-cyclohexyl}-ureido)-3,3-dimethyl-butyryl]-6,6-dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (1-cyclopropylaminooxalyl-pentyl)-amide (1261):**

The required product **1261** was obtained from isocyanate **1261-G** using procedures described above (similar to Prep Example 1200).

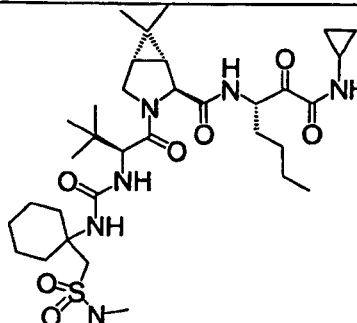
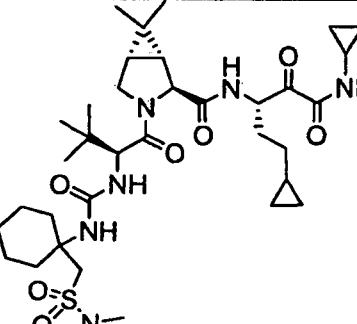
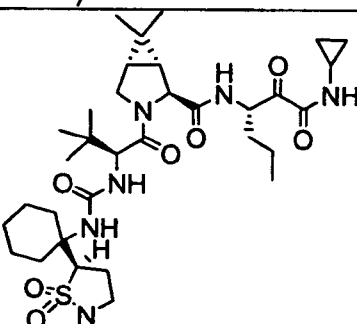
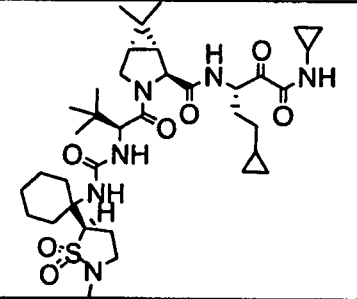
All the compounds (Preparative Examples) shown in **Table 1** were prepared using essentially the procedures described above (Prep Examples 1200 and 1261) using appropriate modifications.

51

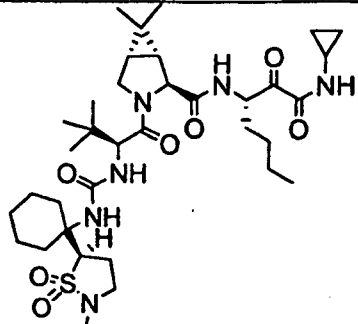
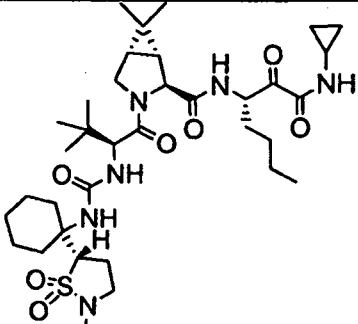
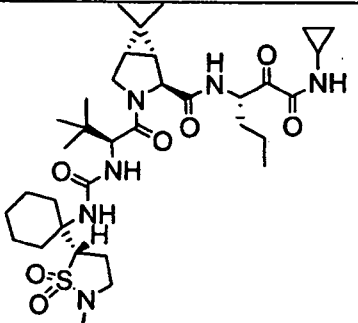
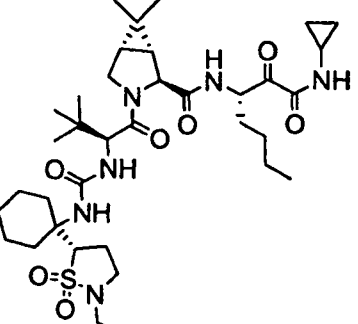
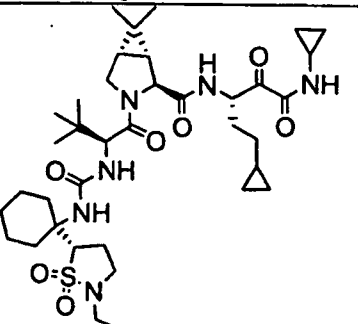
Table 1 lists the inventive compounds and their HCV serine protease inhibitory activity ranges, as determined by the assay described later. The activity is shown as K_i^* ranges (nanoMolar), which are:
(K_i^* range: A <75 nM, B = 75-250 nM; C >250 nM).

5

Table 1

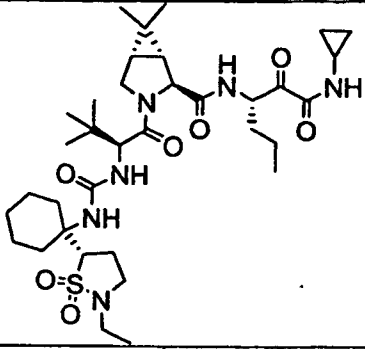
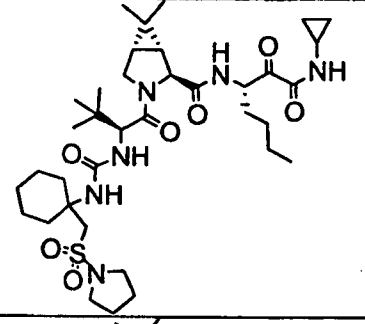
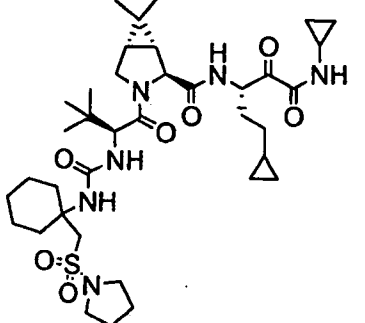
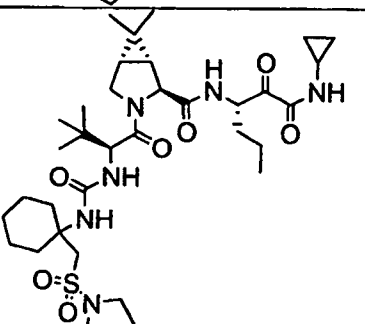
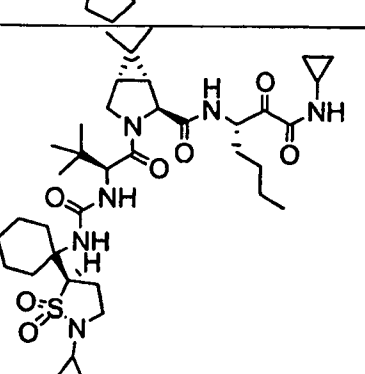
Preparative Example	Compound	K_i^* Range
1200		A
1201		A
1202		A
1203		A

72

1204		A
1205		A
1206		A
1207		A
1208		A

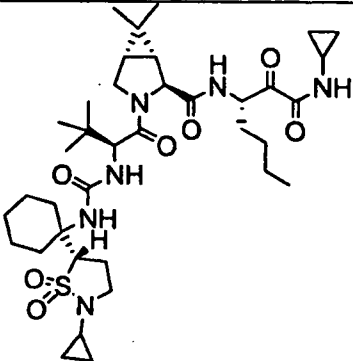
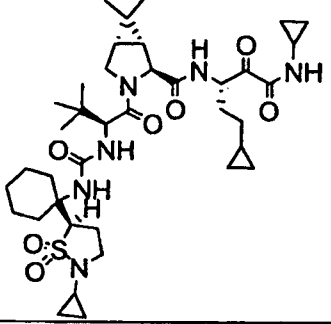
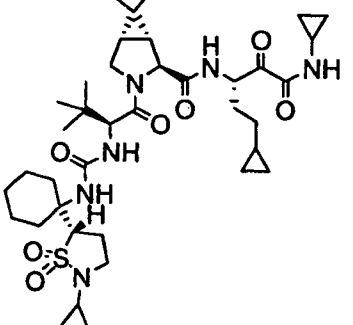
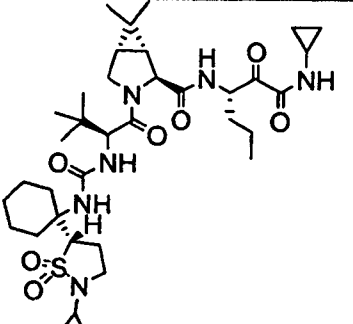
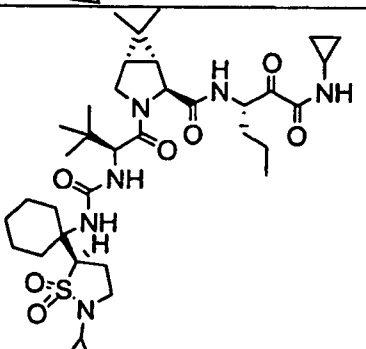
13

44

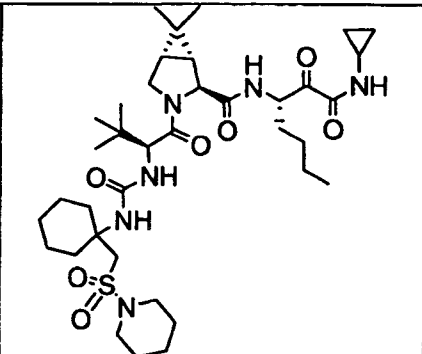
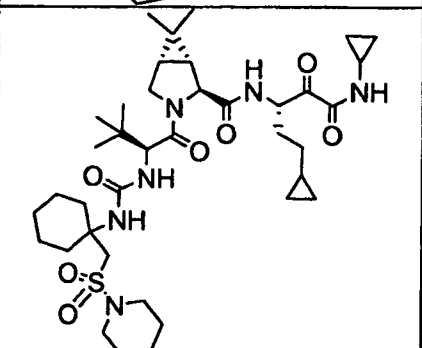
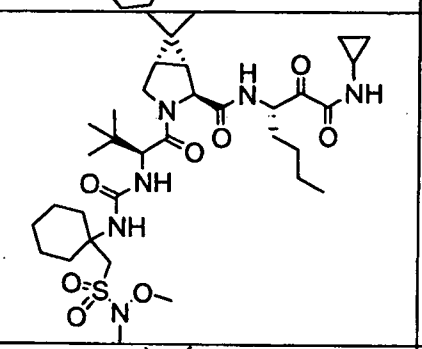
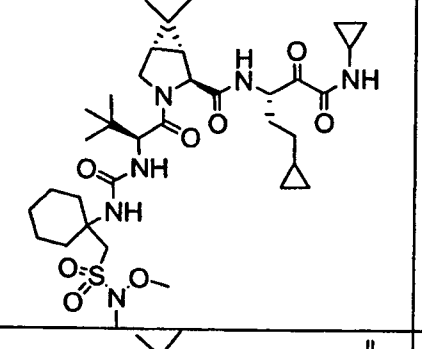
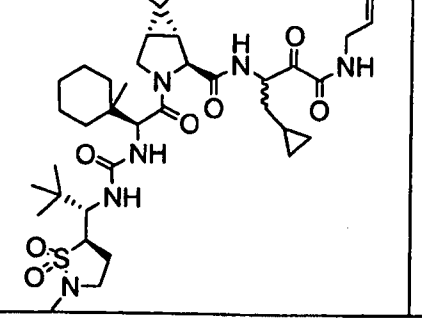
1209		A
1210		A
1211		A
1212		A
1213		A

54

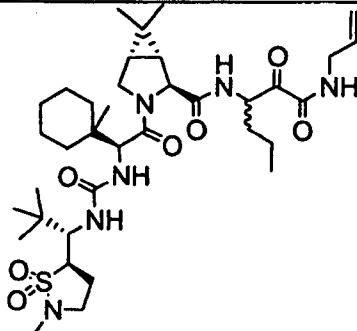
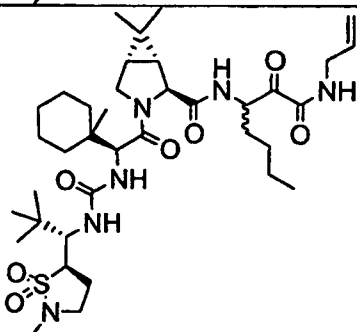
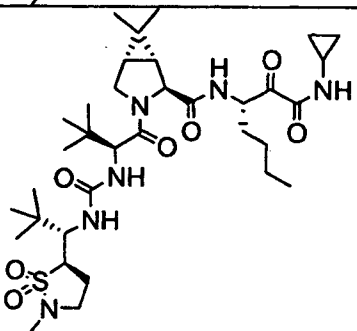
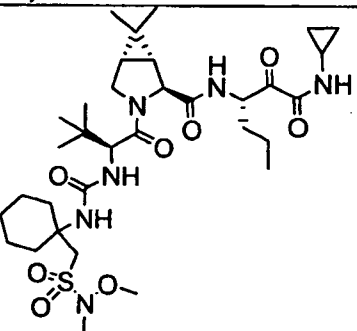
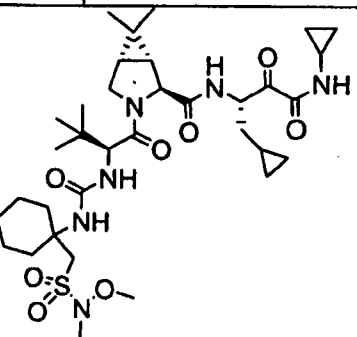
45

1214		A
1215		A
1216		A
1217		A
1218		A

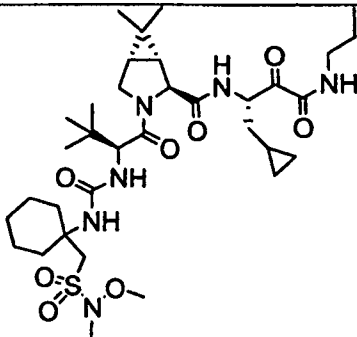
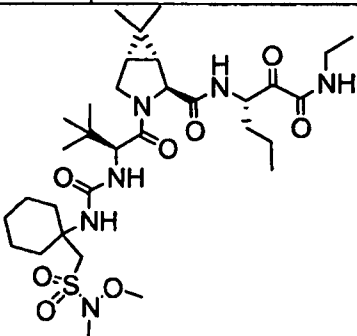
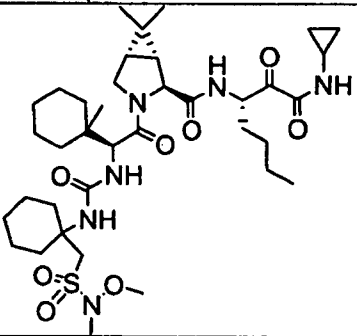
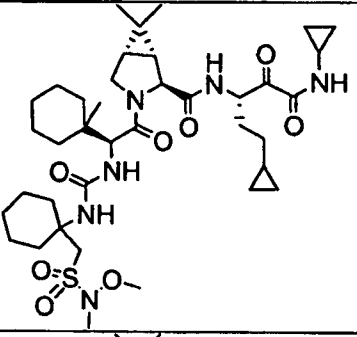
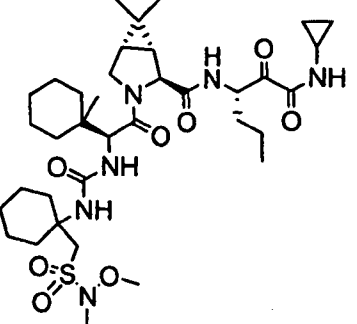
508

1219		A
1220		A
1221		A
1222		A
1223		C

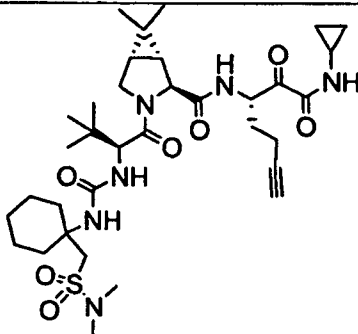
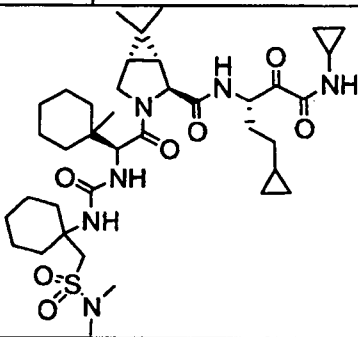
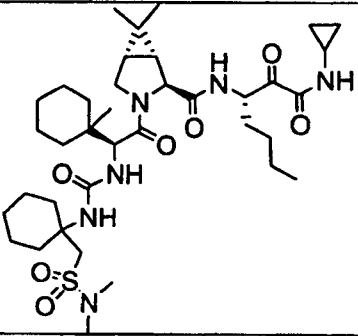
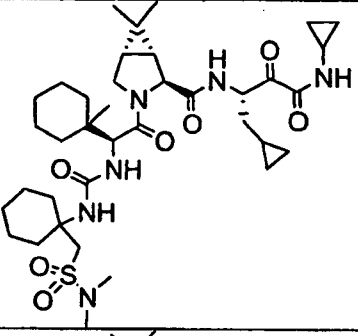
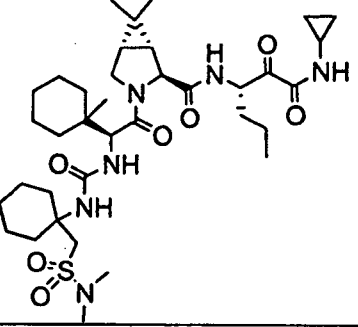
56

1224		B
1225		C
1226		C
1227		A
1228		A

48

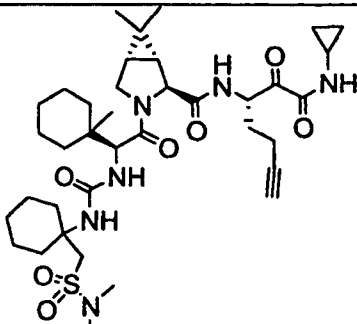
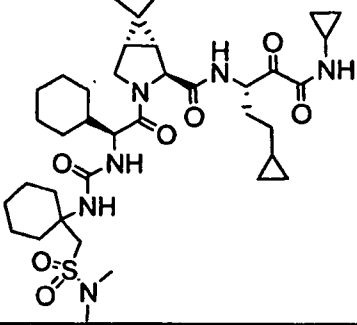
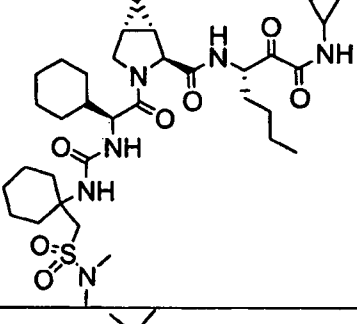
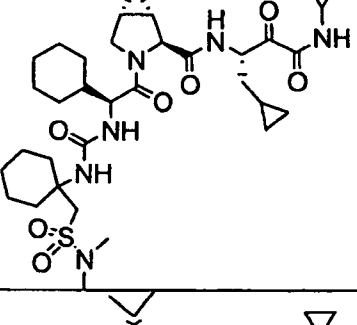
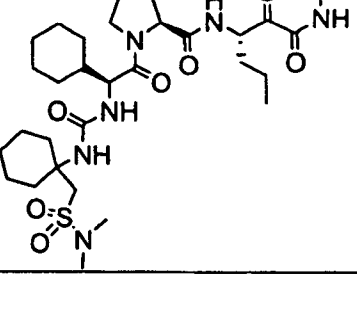
1229		A
1230		A
1231		A
1232		A
1233		A

58

1234		A
1235		A
1236		A
1237		A
1238		A

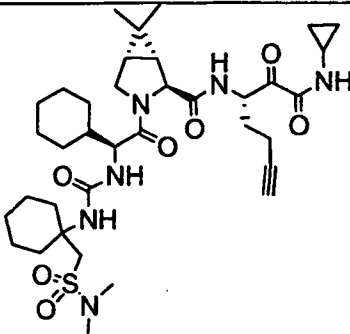
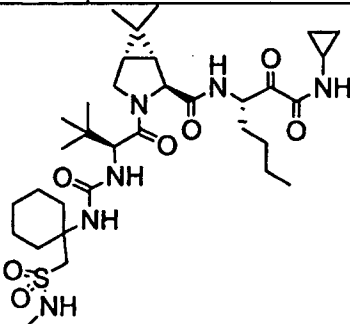
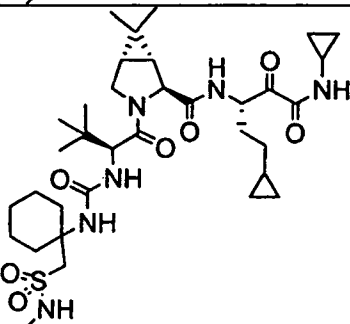
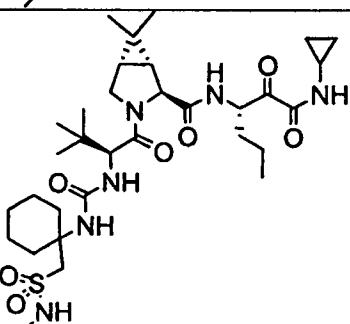
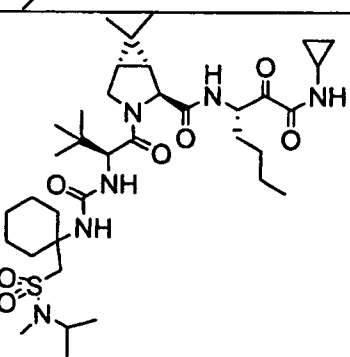
59

50

1239		A
1240		A
1241		A
1242		A
1243		A

60

51

1244		A
1245		A
1246		A
1247		A
1248		A

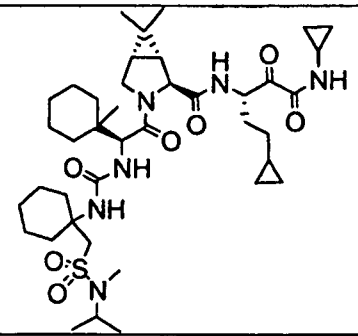
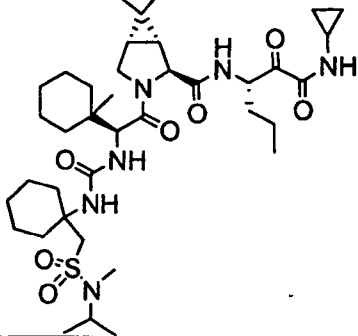
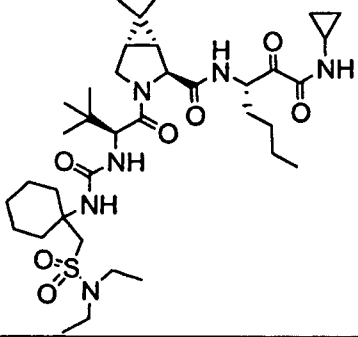
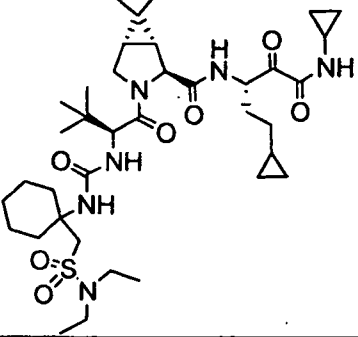
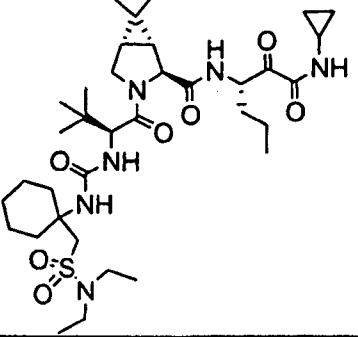
61

52

1249		A
1250		A
1251		A
1252		A
1253		A

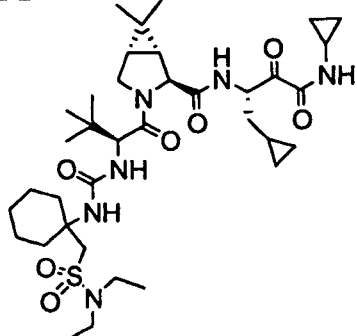
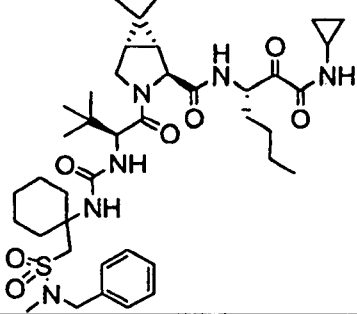
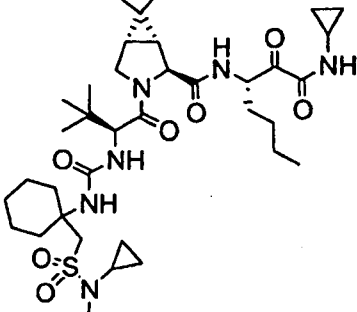
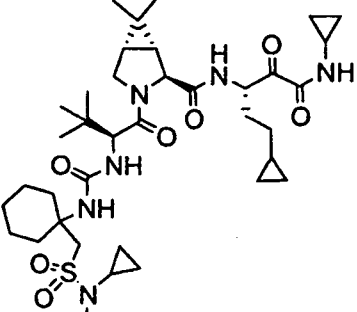
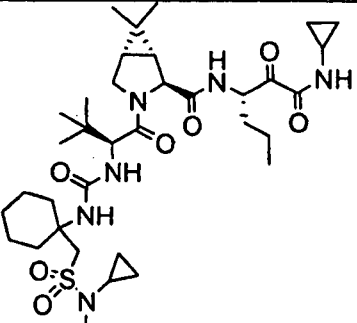
62

53

1254		A
1255		A
1256		A
1257		A
1258		A

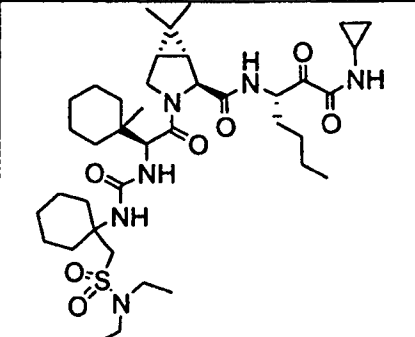
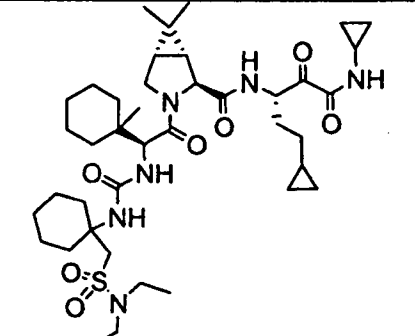
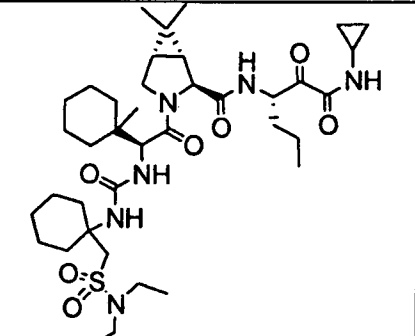
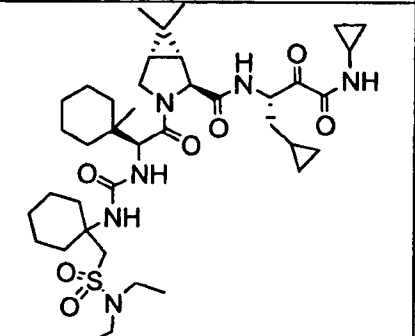
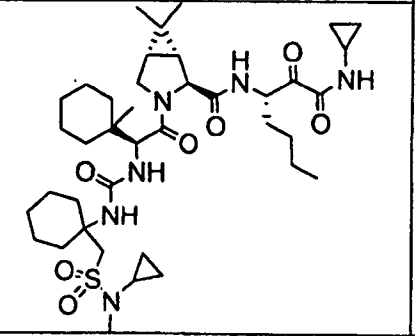
63

54

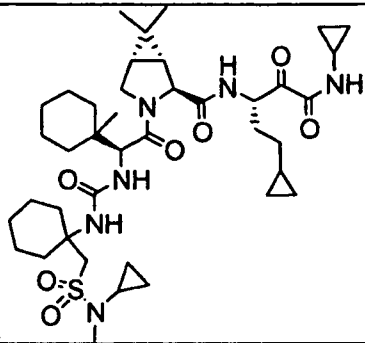
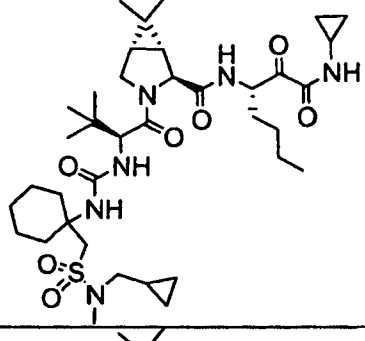
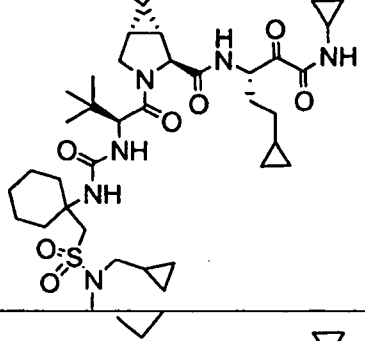
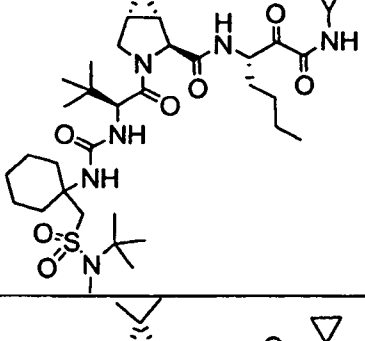
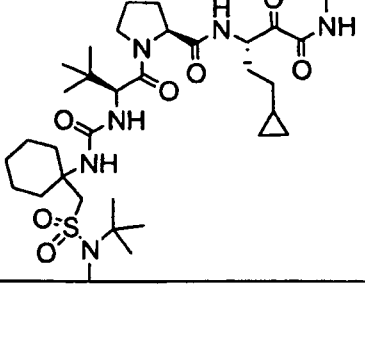
1259		A
1260		A
1261		A
1262		A
1263		A

64

55

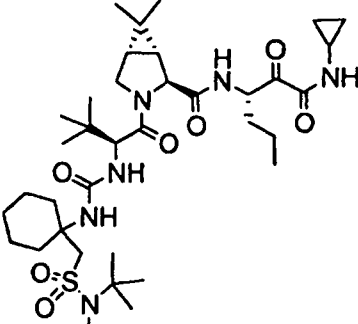
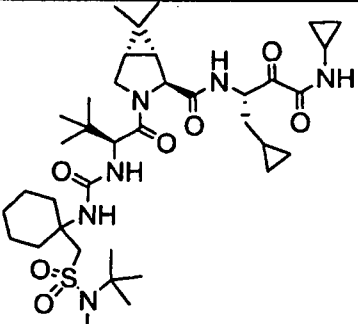
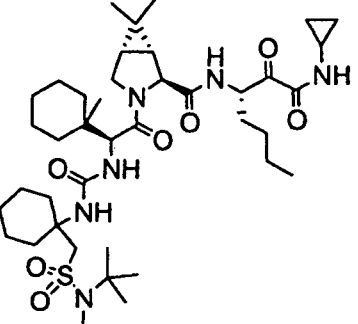
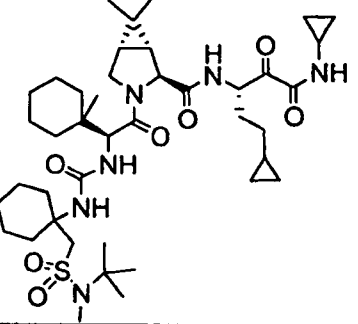
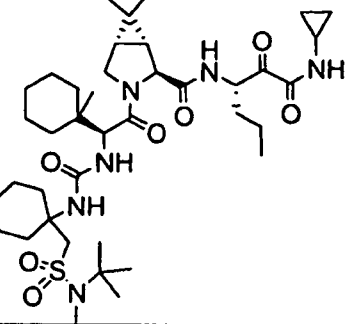
1264		A
1265		A
1266		A
1267		A
1268		A

56

1269		A
1270		A
1271		A
1272		A
1273		A

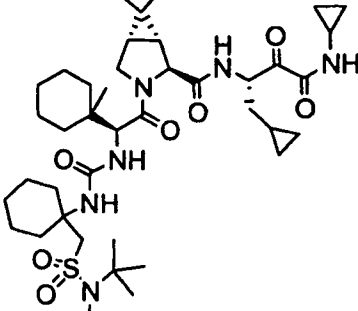
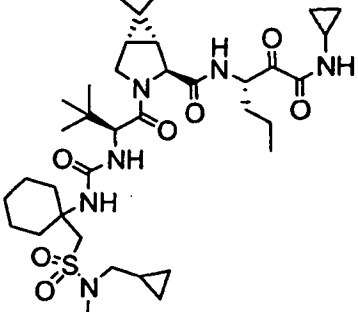
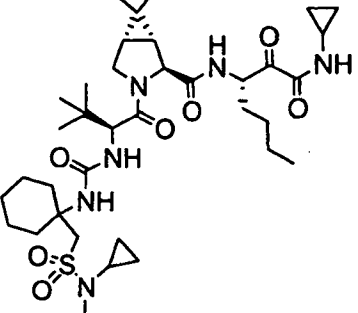
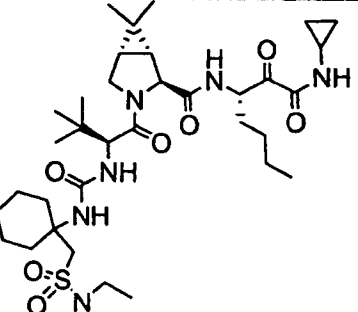
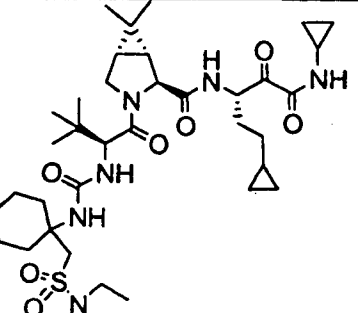
66

57

1274		A
1275		A
1276		A
1277		A
1278		A

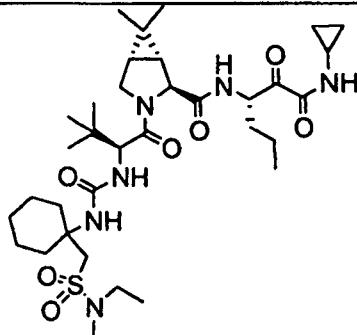
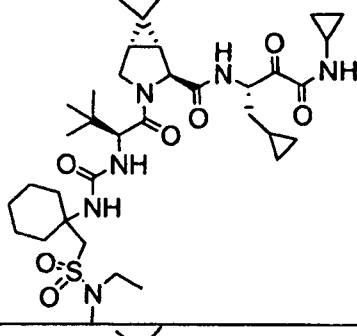
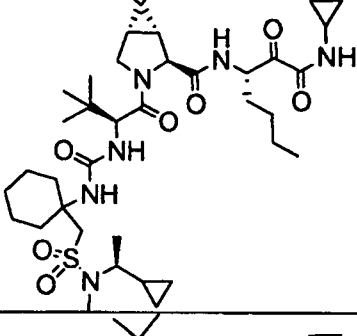
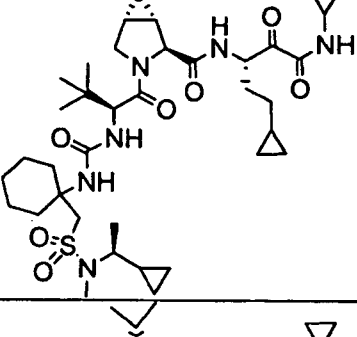
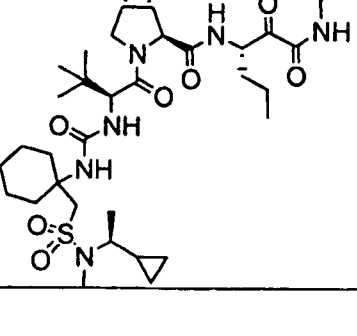
67

58

1279		A
1280		A
1281		A
1282		A
1283		A

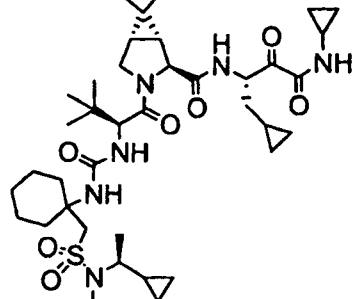
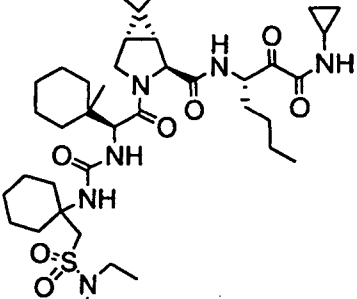
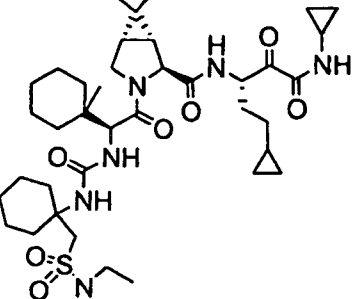
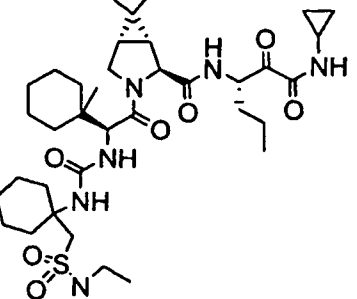
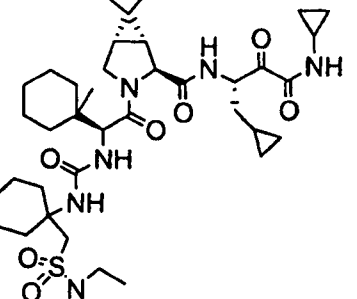
60

59

1284		A
1285		A
1286		A
1287		A
1288		A

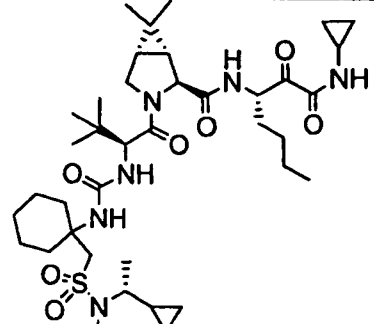
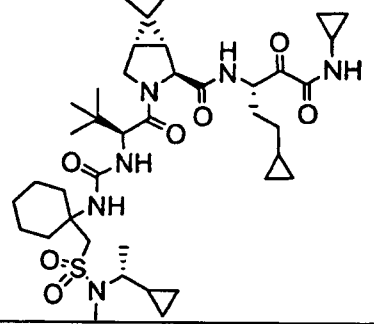
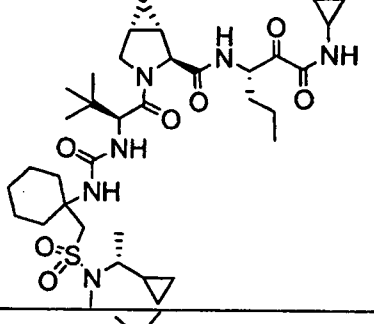
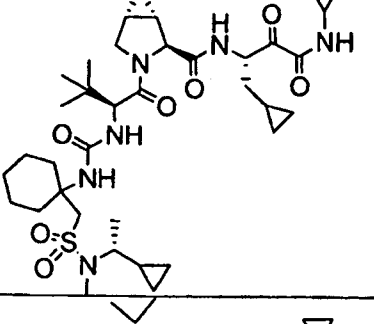
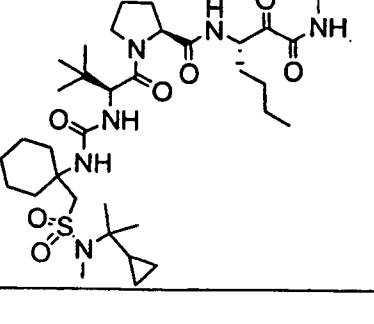
69

60

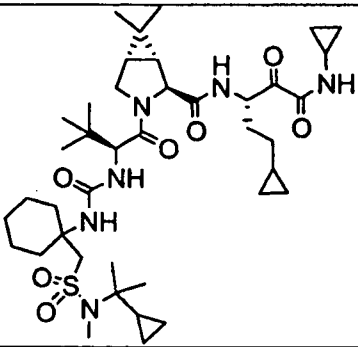
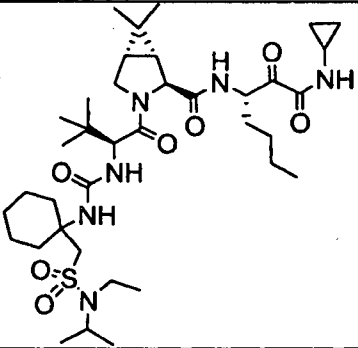
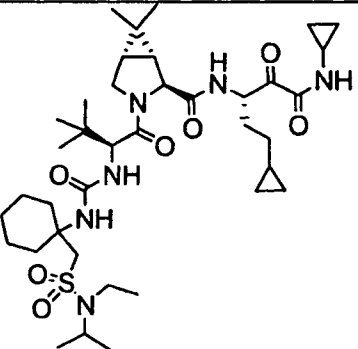
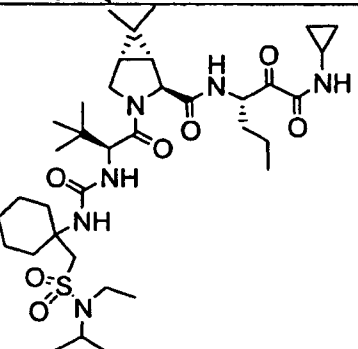
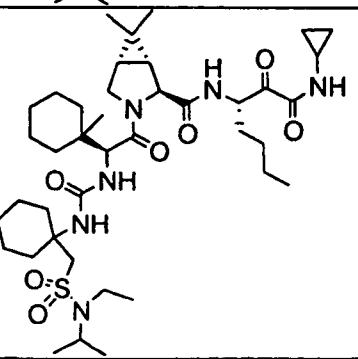
1289		A
1290		A
1291		A
1292		A
1293		A

90

61

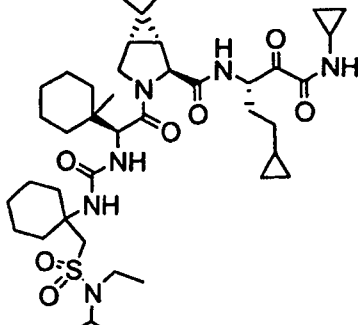
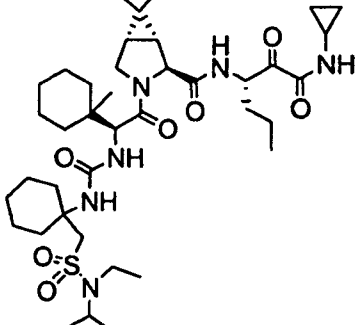
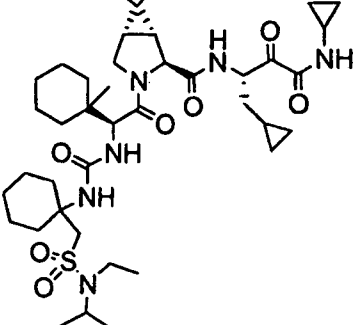
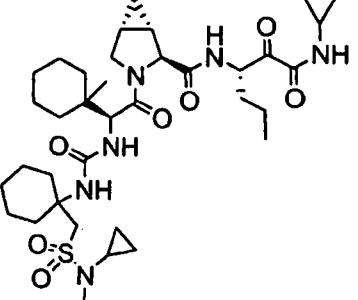
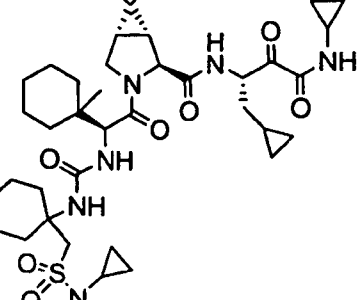
1294		A
1295		A
1296		A
1297		A
1298		A

71

1299		A
1300		A
1301		A
1302		A
1303		A

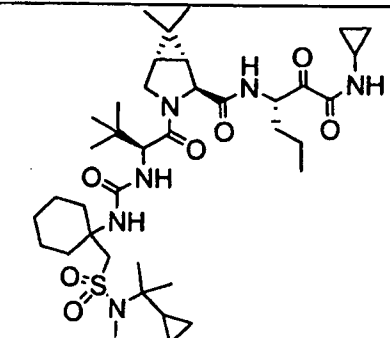
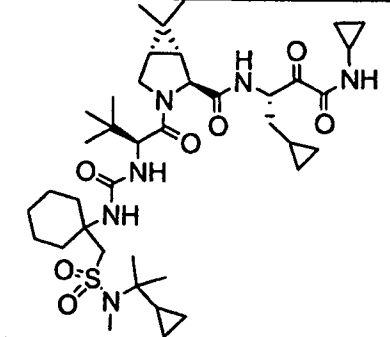
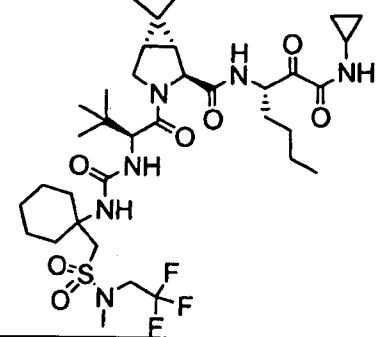
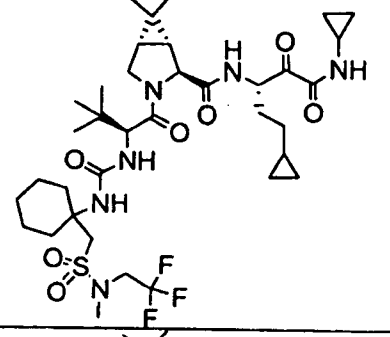
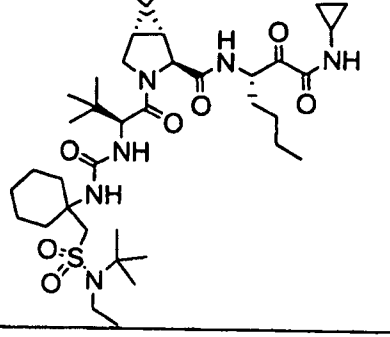
72

63

1304		A
1305		A
1306		A
1307		A
1308		A

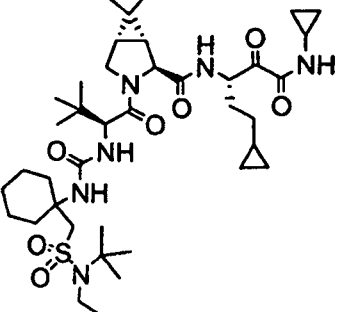
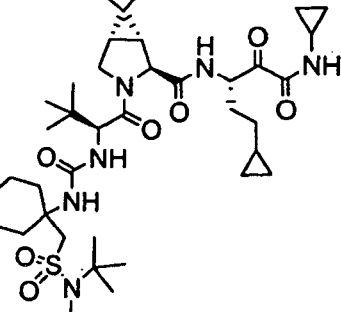
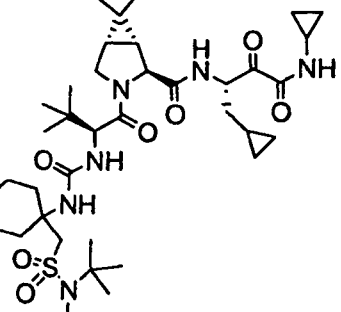
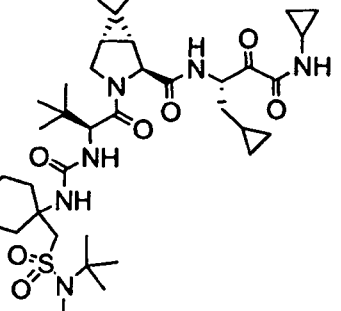
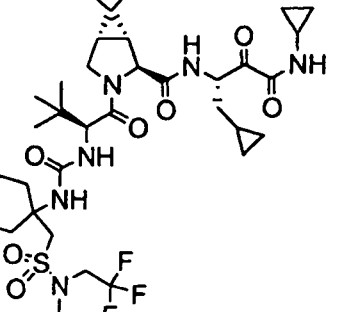
73

64

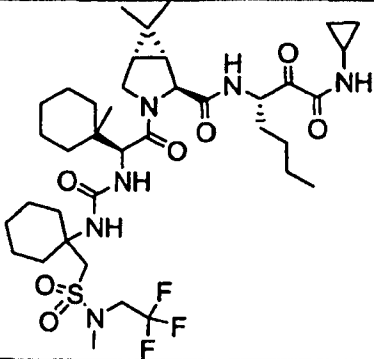
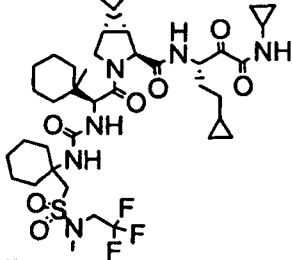
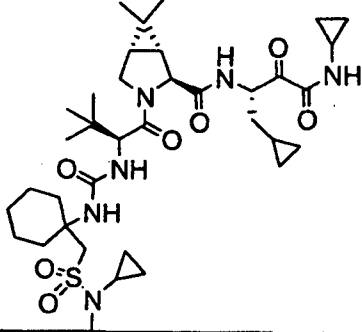
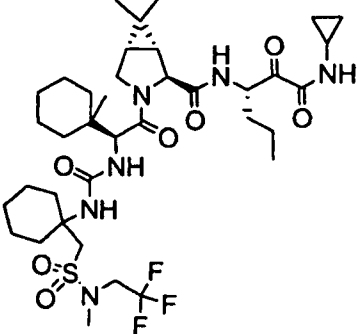
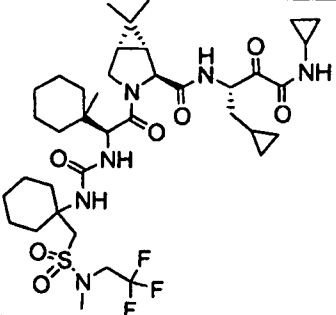
1309		A
1310		A
1311		A
1312		A
1313		A

74

65

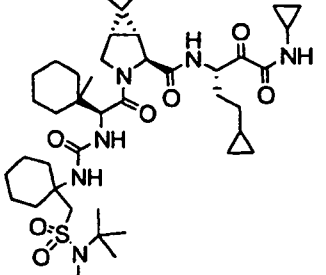
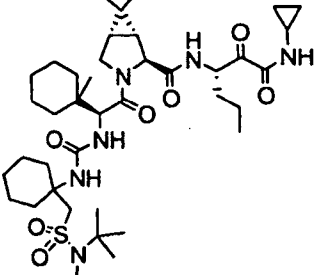
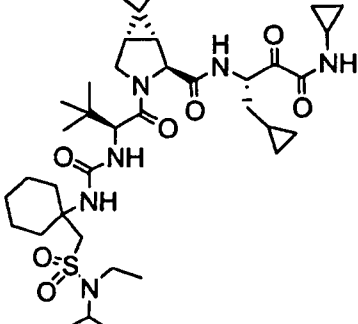
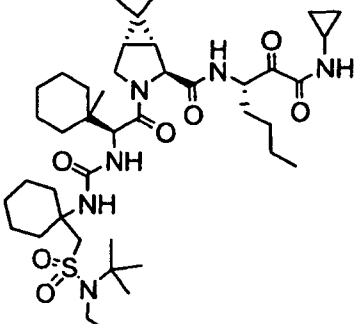
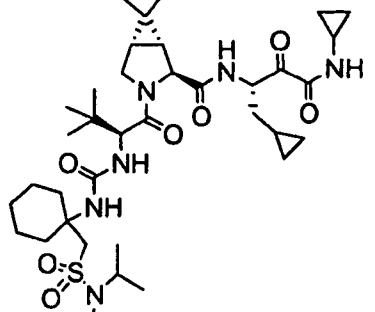
1314		A
1315		A
1316		A
1317		A
1318		A

66

1319		A
1320		A
1321		A
1322		A
1323		A

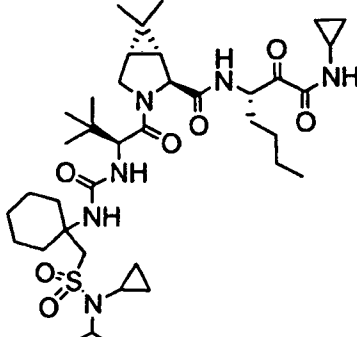
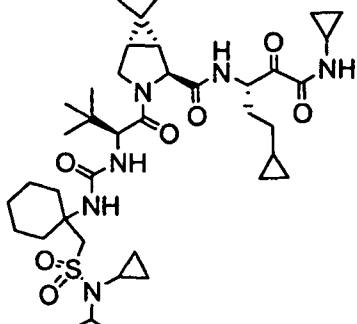
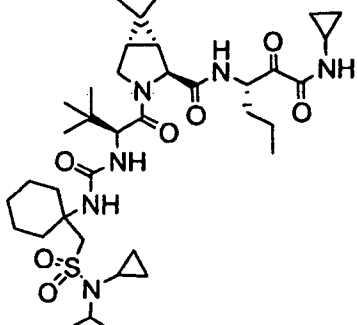
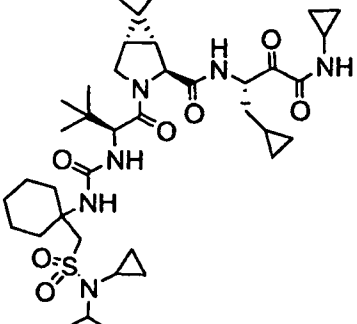
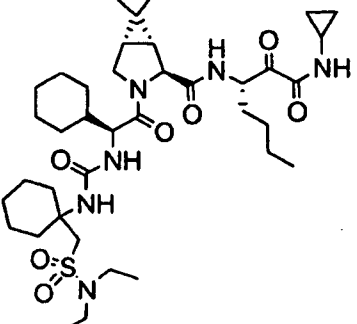
ab

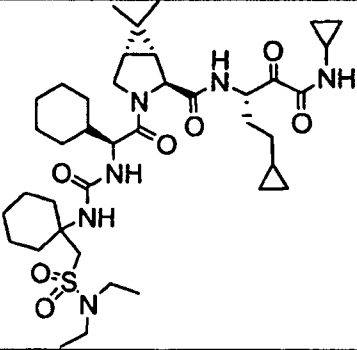
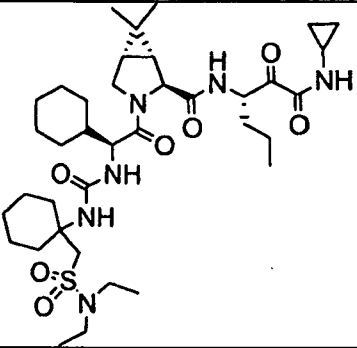
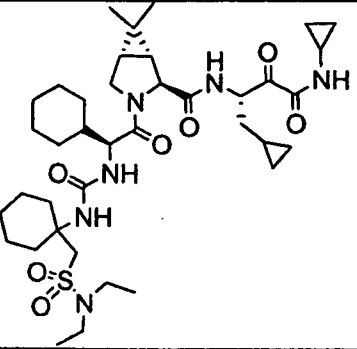
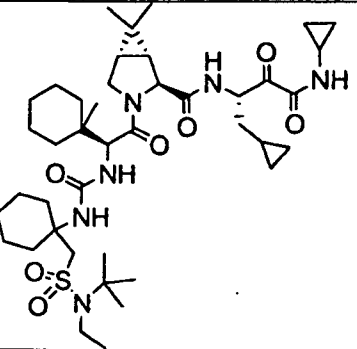
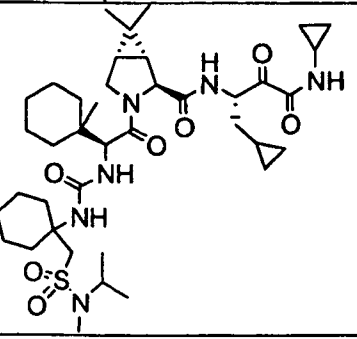
67

1324		A
1325		A
1326		A
1327		A
1328		A

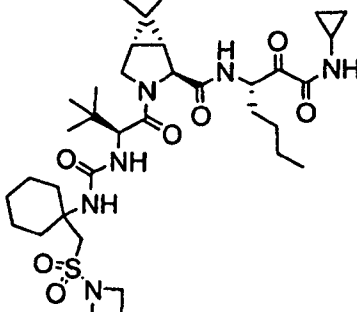
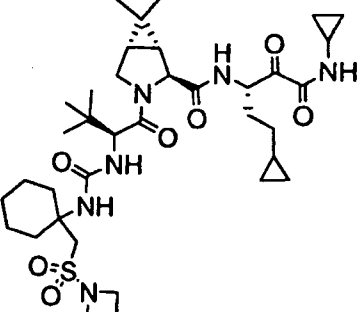
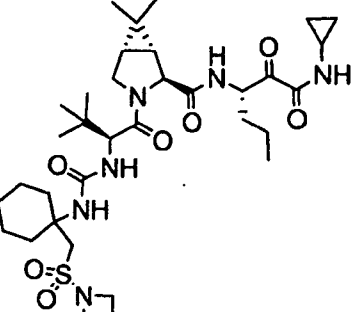
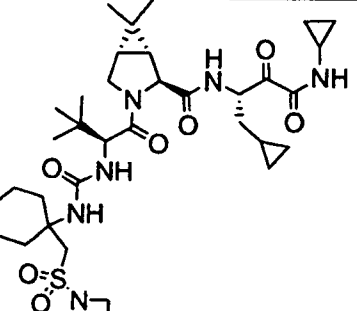
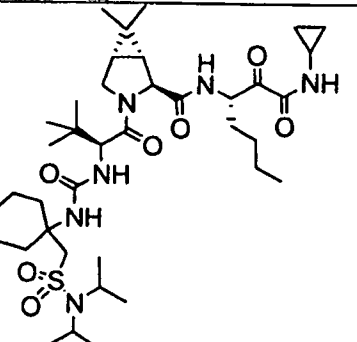
77

68

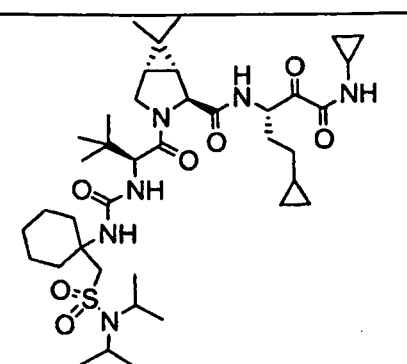
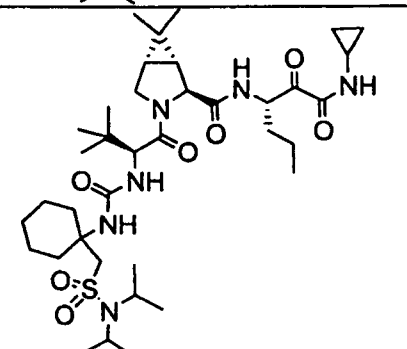
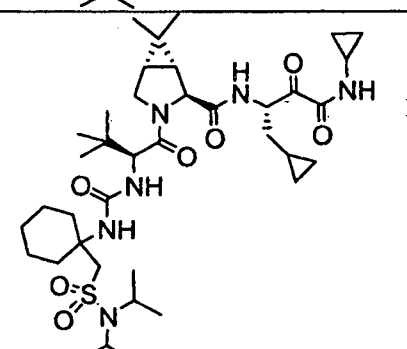
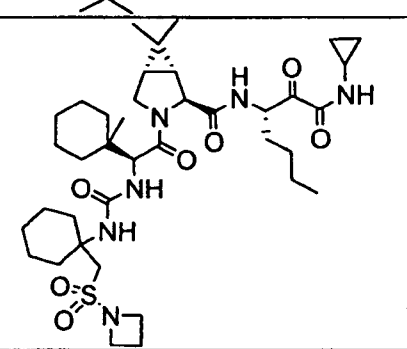
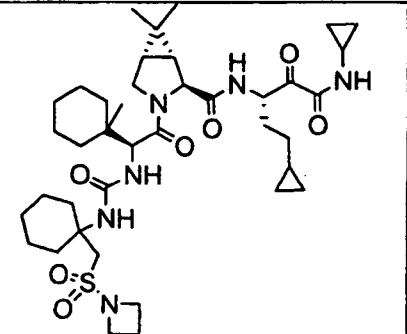
1329		A
1330		A
1331		A
1332		A
1333		A

1334		A
1335		A
1336		A
1337		A
1338		A

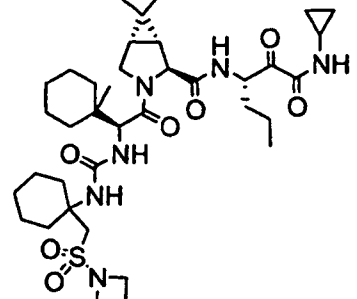
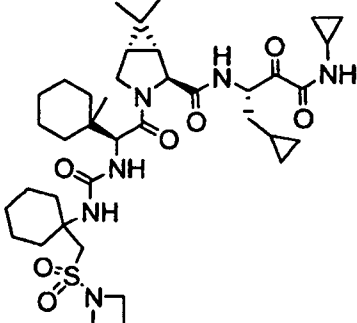
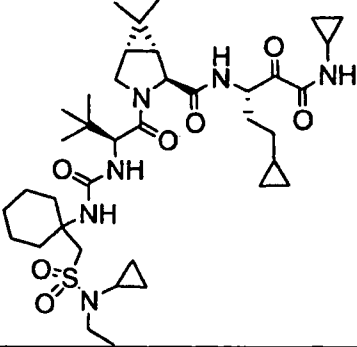
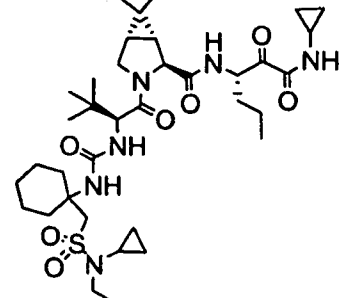
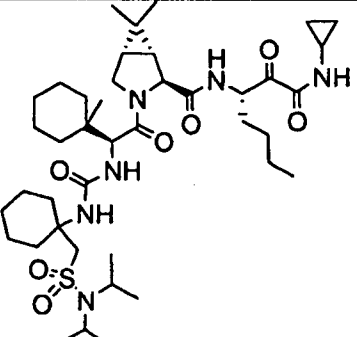
79

1339		A
1340		A
1341		A
1342		A
1343		A

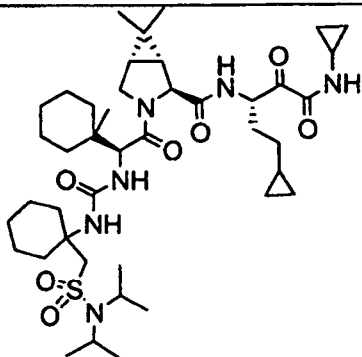
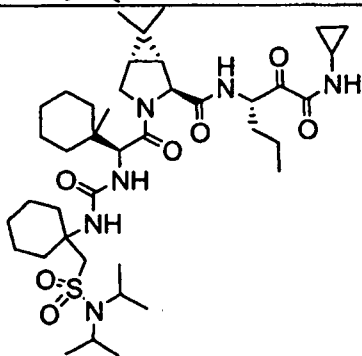
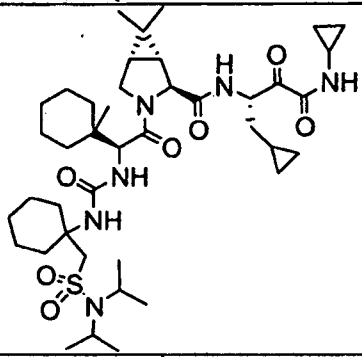
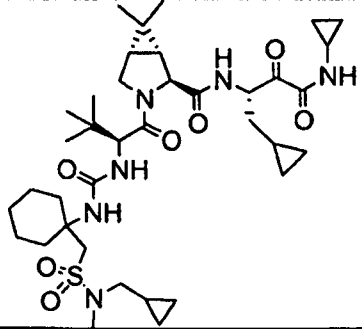
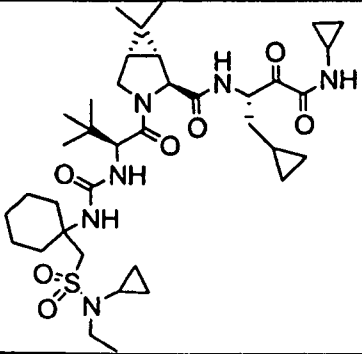
20

1344		A
1345		A
1346		A
1347		A
1348		A

21

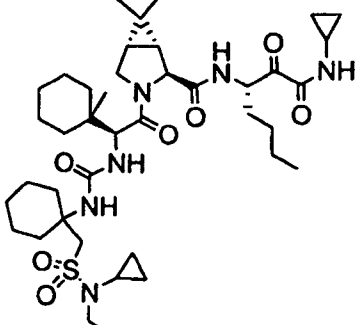
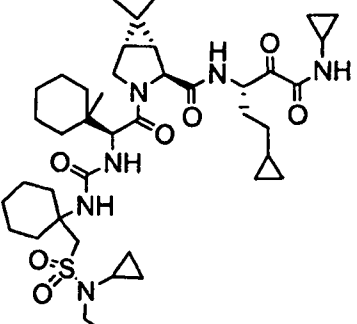
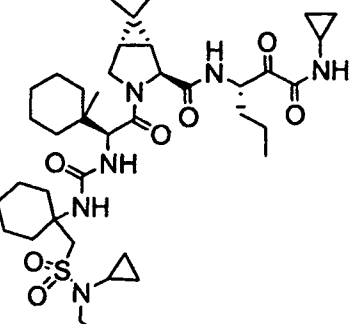
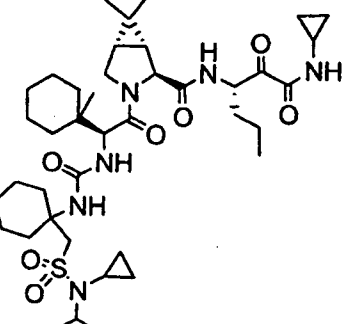
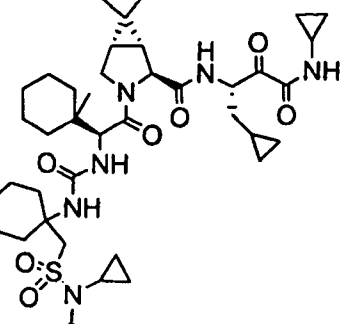
1349		A
1350		A
1351		A
1352		A
1353		A

22

1354		A
1355		A
1356		A
1357		A
1358		A

23

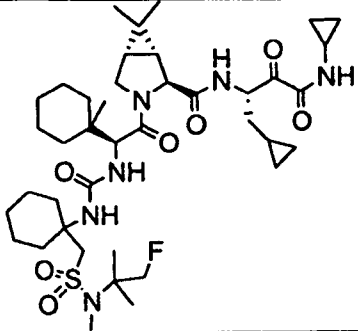
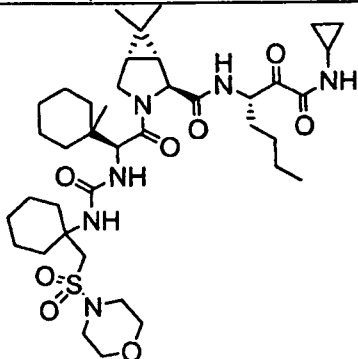
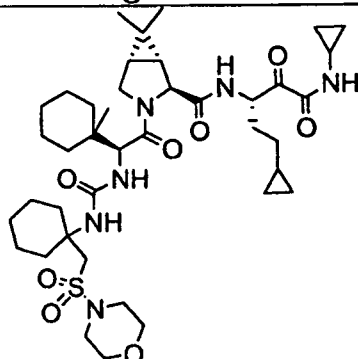
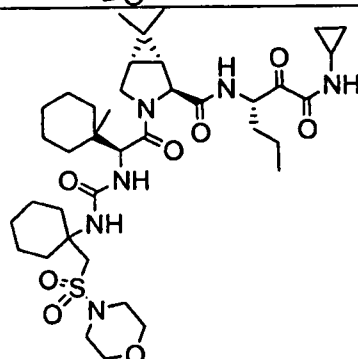
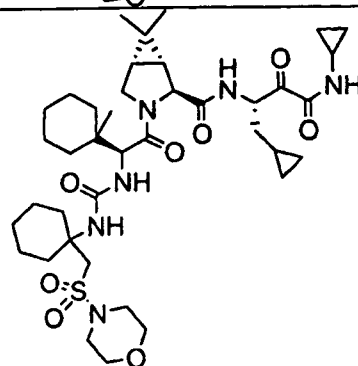
74

1359		A
1360		A
1361		A
1362		A
1363		A

74

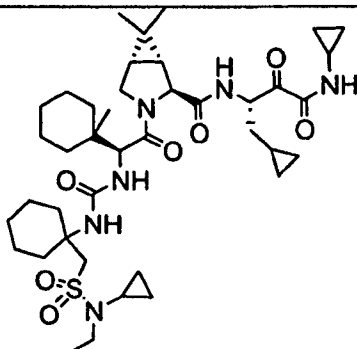
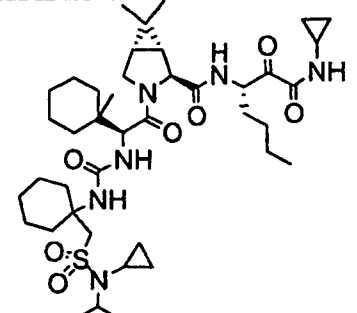
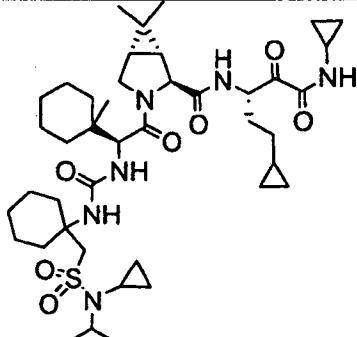
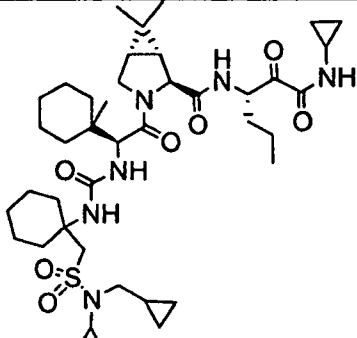
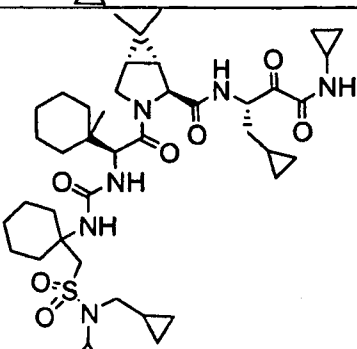
1364		A
1365		A
1366		A
1367		A
1368		A

76

1369		A
1370		A
1371		A
1372		A
1373		A

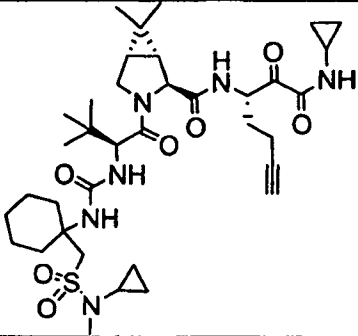
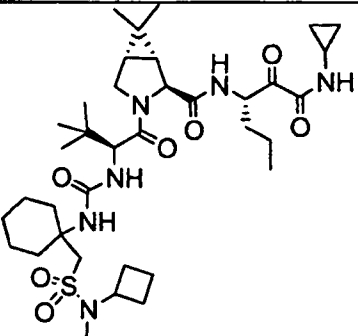
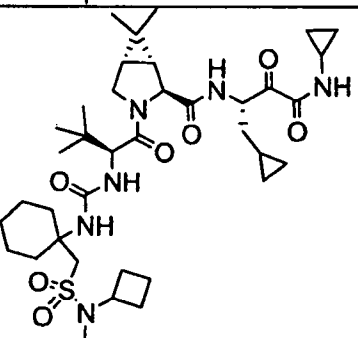
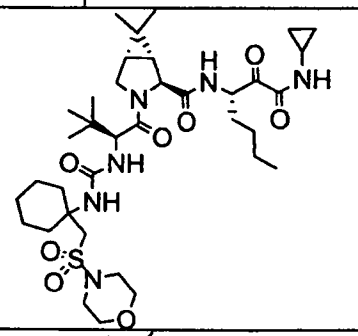
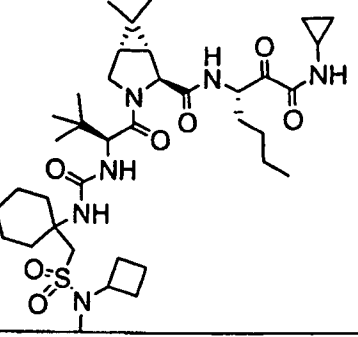
26

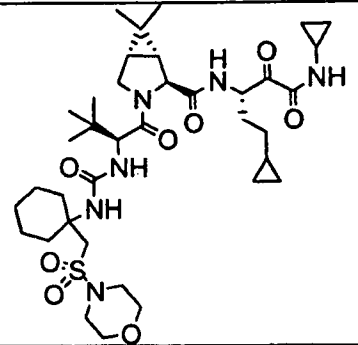
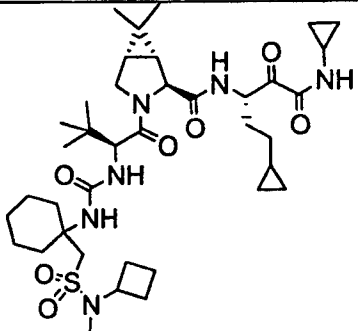
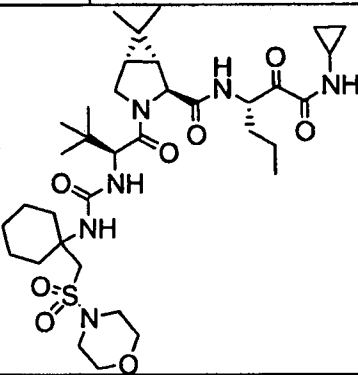
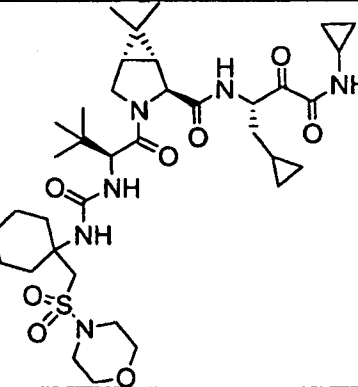
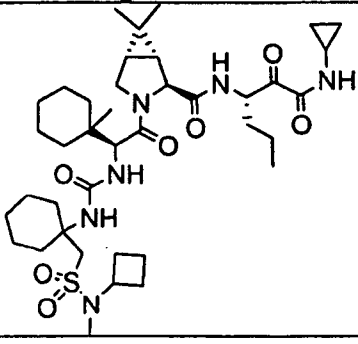
77

1374		A
1375		A
1376		A
1377		A
1378		A

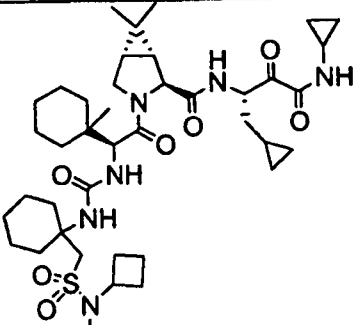
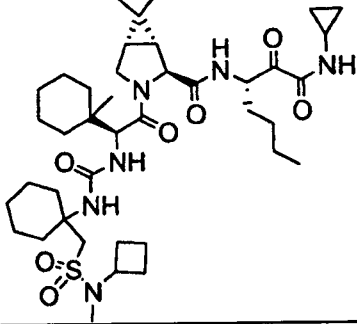
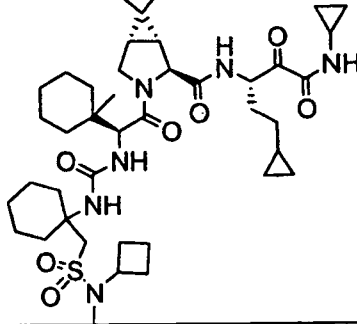
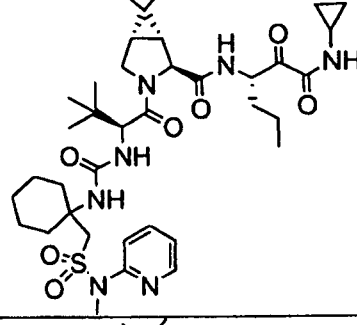
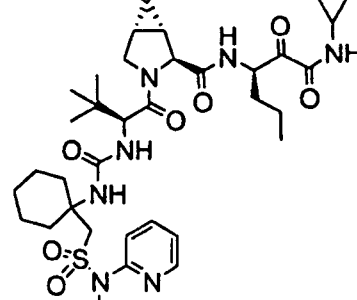
87

78

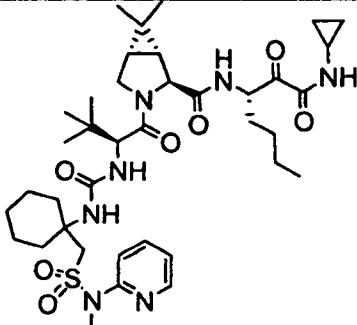
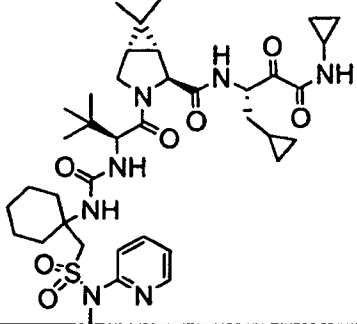
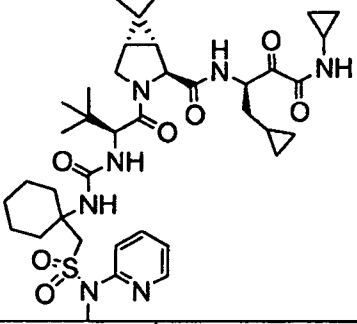
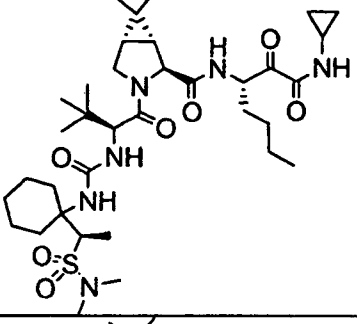
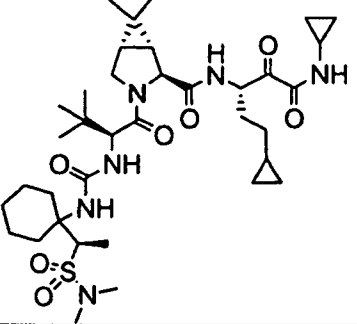
1379		A
1380		A
1381		A
1382		A
1383		A

1384		A
1385		A
1386		A
1387		A
1388		A

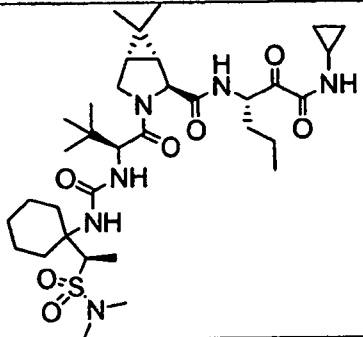
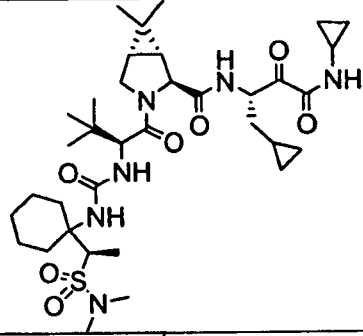
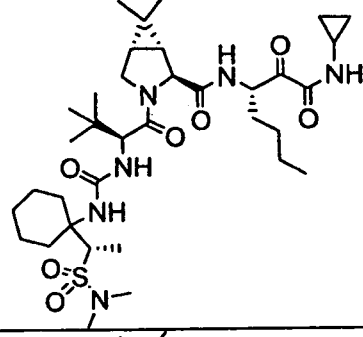
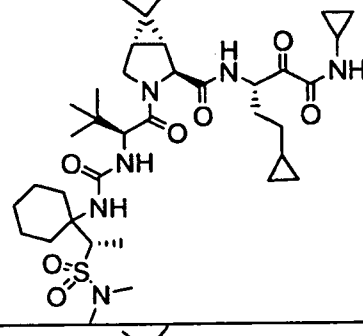
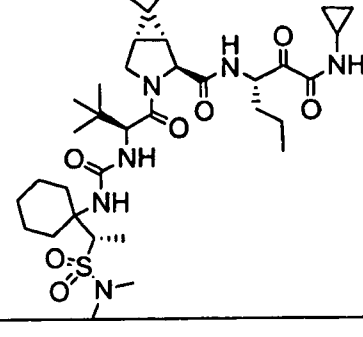
80

1389		A
1390		A
1391		A
1392		A
1393		A

90

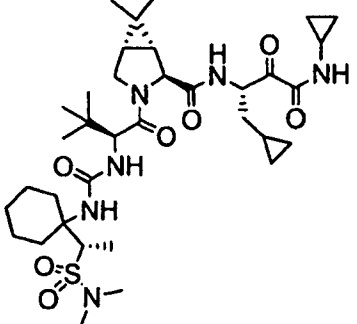
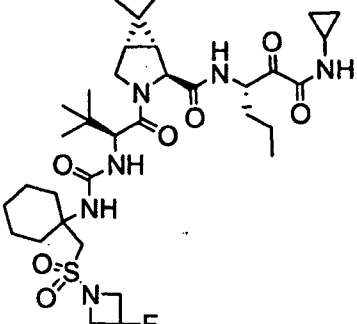
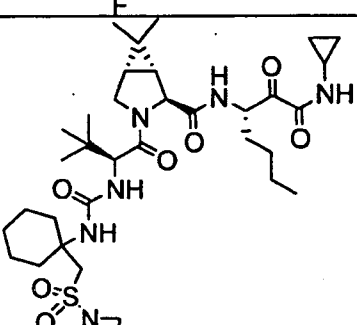
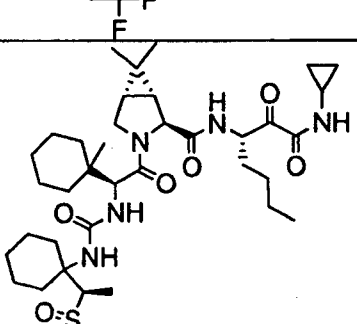
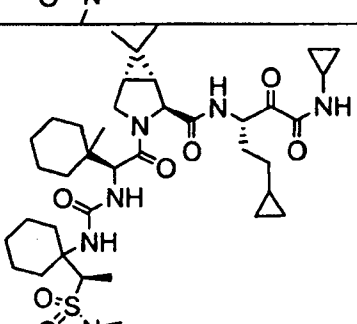
1394		A
1395		A
1396		A
1397		A
1398		A

91

1399		A
1400		A
1401		A
1402		A
1403		A

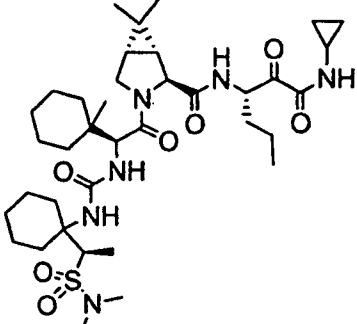
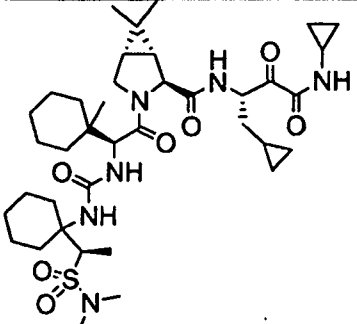
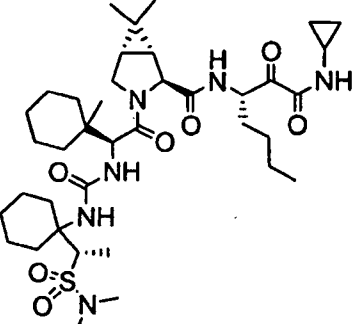
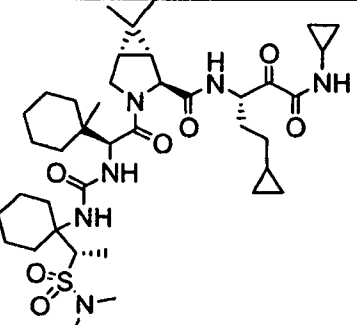
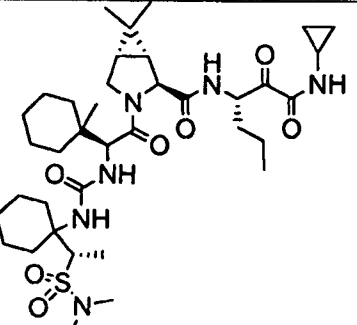
qr

83

1404		A
1405		A
1406		A
1407		A
1408		A

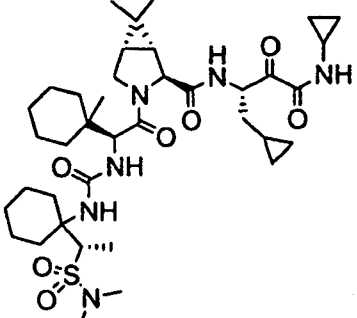
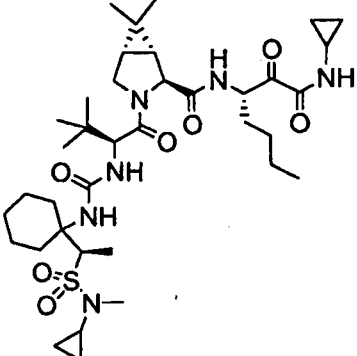
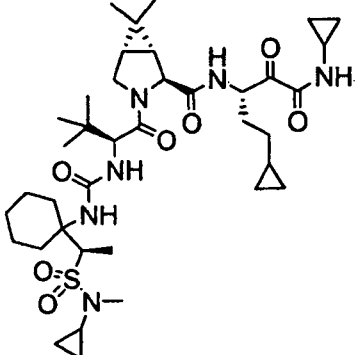
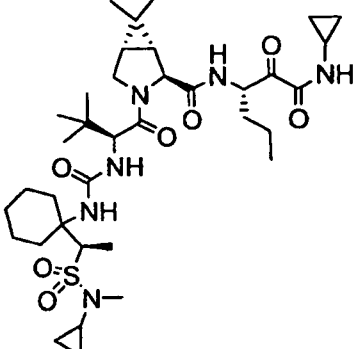
93

84

1409		A
1410		A
1411		A
1412		A
1413		A

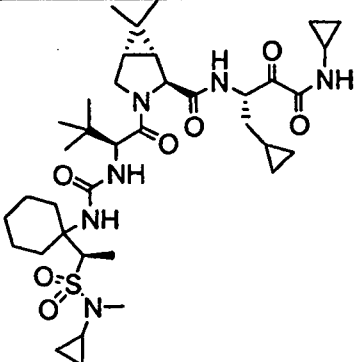
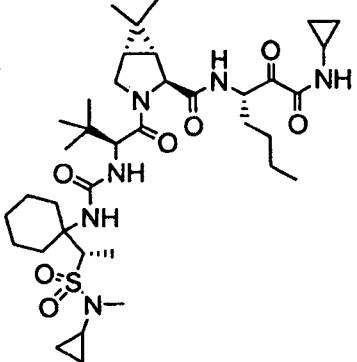
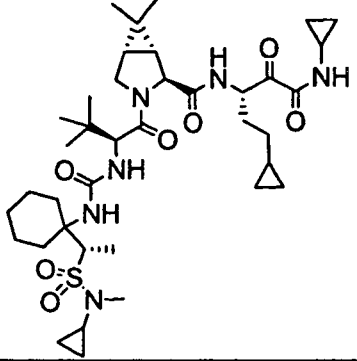
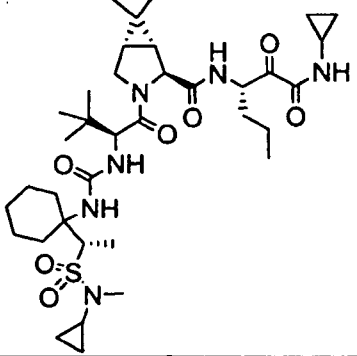
94

85

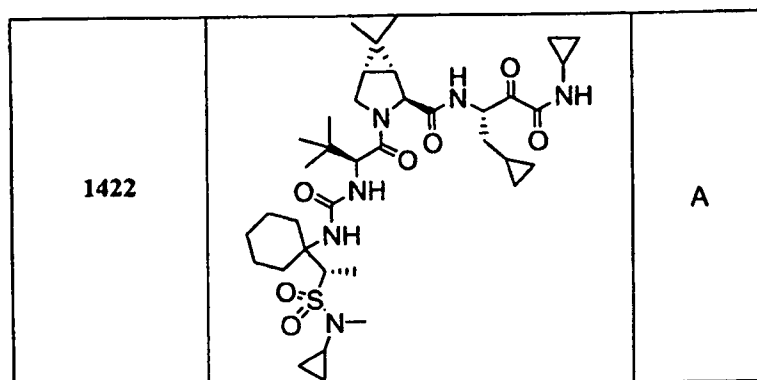
1414		A
1415		A
1416		A
1417		A

90

86

1418		A
1419		A
1420		A
1421		A

87



The present invention relates to novel HCV protease inhibitors. This utility can be manifested in their ability to inhibit the HCV NS2/NS4a serine protease. A general procedure for such demonstration is illustrated by the following *in vitro* assay.

Assay for HCV Protease Inhibitory Activity:

Spectrophotometric Assay: Spectrophotometric assay for the HCV serine protease can be performed on the inventive compounds by following the procedure described by R. Zhang *et al*, *Analytical Biochemistry*, 270 (1999) 268-275, the disclosure of which is incorporated herein by reference. The assay based on the proteolysis of chromogenic ester substrates is suitable for the continuous monitoring of HCV NS3 protease activity. The substrates are derived from the P side of the NS5A-NS5B junction sequence (Ac-DTEDVVX(Nva), where X = A or P) whose C-terminal carboxyl groups are esterified with one of four different chromophoric alcohols (3- or 4-nitrophenol, 7-hydroxy-4-methyl-coumarin, or 4-phenylazophenol). Illustrated below are the synthesis, characterization and application of these novel spectrophotometric ester substrates to high throughput screening and detailed kinetic evaluation of HCV NS3 protease inhibitors.

Materials and Methods:

Materials: Chemical reagents for assay related buffers are obtained from Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Reagents for peptide synthesis were from Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California) and Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts). Peptides are synthesized manually or on an automated ABI model 431A synthesizer (from Applied Biosystems). UV/VIS Spectrometer model LAMBDA 12 was from Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) and 96-well UV plates were obtained

from Corning (Corning, New York). The prewarming block can be from USA Scientific (Ocala, Florida) and the 96-well plate vortexer is from Labline Instruments (Melrose Park, Illinois). A Spectramax Plus microtiter plate reader with monochromator is obtained from Molecular Devices (Sunnyvale, California).

5 Enzyme Preparation: Recombinant heterodimeric HCV NS3/NS4A protease (strain 1a) is prepared by using the procedures published previously (D. L. Sali *et al*, *Biochemistry*, 37 (1998) 3392-3401). Protein concentrations are determined by the Biorad dye method using recombinant HCV protease standards previously quantified by amino acid analysis. Prior to assay initiation, the enzyme storage
10 buffer (50 mM sodium phosphate pH 8.0, 300 mM NaCl, 10% glycerol, 0.05% lauryl maltoside and 10 mM DTT) is exchanged for the assay buffer (25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% glycerol, 0.05% lauryl maltoside, 5 μ M EDTA and 5 μ M DTT) utilizing a Biorad Bio-Spin P-6 prepacked column.

Substrate Synthesis and Purification: The synthesis of the substrates is done as
15 reported by R. Zhang *et al*, (*ibid.*) and is initiated by anchoring Fmoc-Nva-OH to 2-chlorotriyl chloride resin using a standard protocol (K. Barlos *et al*, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37 (1991), 513-520). The peptides are subsequently assembled, using Fmoc chemistry, either manually or on an automatic ABI model 431 peptide synthesizer. The N-acetylated and fully protected peptide fragments are cleaved
20 from the resin either by 10% acetic acid (HOAc) and 10% trifluoroethanol (TFE) in dichloromethane (DCM) for 30 min, or by 2% trifluoroacetic acid (TFA) in DCM for 10 min. The combined filtrate and DCM wash is evaporated azeotropically (or repeatedly extracted by aqueous Na₂CO₃ solution) to remove the acid used in cleavage. The DCM phase is dried over Na₂SO₄ and evaporated.

25 The ester substrates are assembled using standard acid-alcohol coupling procedures (K. Holmber *et al*, *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979) 410-412). Peptide fragments are dissolved in anhydrous pyridine (30-60 mg/ml) to which 10 molar equivalents of chromophore and a catalytic amount (0.1 eq.) of para-toluenesulfonic acid (pTSA) were added. Dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 3 eq.) is added to initiate
30 the coupling reactions. Product formation is monitored by HPLC and can be found to be complete following 12-72 hour reaction at room temperature. Pyridine solvent is evaporated under vacuum and further removed by azeotropic evaporation with

toluene. The peptide ester is deprotected with 95% TFA in DCM for two hours and extracted three times with anhydrous ethyl ether to remove excess chromophore. The deprotected substrate is purified by reversed phase HPLC on a C3 or C8 column with a 30% to 60% acetonitrile gradient (using six column volumes). The overall yield following HPLC purification can be approximately 20-30%. The molecular mass can be confirmed by electrospray ionization mass spectroscopy. The substrates are stored in dry powder form under desiccation.

Spectra of Substrates and Products: Spectra of substrates and the corresponding chromophore products are obtained in the pH 6.5 assay buffer. Extinction coefficients are determined at the optimal off-peak wavelength in 1-cm cuvettes (340 nm for 3-Np and HMC, 370 nm for PAP and 400 nm for 4-Np) using multiple dilutions. The optimal off-peak wavelength is defined as that wavelength yielding the maximum fractional difference in absorbance between substrate and product (product OD - substrate OD)/substrate OD).

Protease Assay: HCV protease assays are performed at 30°C using a 200 µl reaction mix in a 96-well microtiter plate. Assay buffer conditions (25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% glycerol, 0.05% lauryl maltoside, 5 µM EDTA and 5 µM DTT) are optimized for the NS3/NS4A heterodimer (D. L. Sali *et al*, *ibid.*). Typically, 150 µl mixtures of buffer, substrate and inhibitor are placed in wells (final concentration of DMSO ≤ 4 % v/v) and allowed to preincubate at 30 °C for approximately 3 minutes. Fifty µls of prewarmed protease (12 nM, 30°C) in assay buffer, is then used to initiate the reaction (final volume 200 µl). The plates are monitored over the length of the assay (60 minutes) for change in absorbance at the appropriate wavelength (340 nm for 3-Np and HMC, 370 nm for PAP, and 400 nm for 4-Np) using a Spectromax Plus microtiter plate reader equipped with a monochromator (acceptable results can be obtained with plate readers that utilize cutoff filters). Proteolytic cleavage of the ester linkage between the Nva and the chromophore is monitored at the appropriate wavelength against a no enzyme blank as a control for non-enzymatic hydrolysis. The evaluation of substrate kinetic parameters is performed over a 30-fold substrate concentration range (~6-200 µM). Initial velocities are determined using linear regression and kinetic constants are obtained by fitting the data to the Michaelis-Menten equation using non-linear

94

regression analysis (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner). Turnover numbers (k_{cat}) are calculated assuming the enzyme is fully active.

Evaluation of Inhibitors and Inactivators: The inhibition constants (K_i) for the competitive inhibitors Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH and Ac-DTEDVVP(Nva)-OH are determined experimentally at fixed concentrations of enzyme and substrate by plotting v_o/v_i vs. inhibitor concentration ($[I]_o$) according to the rearranged Michaelis-Menten equation for competitive inhibition kinetics: $v_o/v_i = 1 + [I]_o / (K_i (1 + [S]_o / K_m))$, where v_o is the uninhibited initial velocity, v_i is the initial velocity in the presence of inhibitor at any given inhibitor concentration ($[I]_o$) and $[S]_o$ is the substrate concentration used. The resulting data are fitted using linear regression and the resulting slope, $1/(K_i(1+[S]_o/K_m))$, is used to calculate the K_i value. The activities of several compounds of the present invention are generally shown in **Table 1**. The following **Table 2** lists the K_i^* values (in microMolar) for some specific inventive compounds.

Table 2

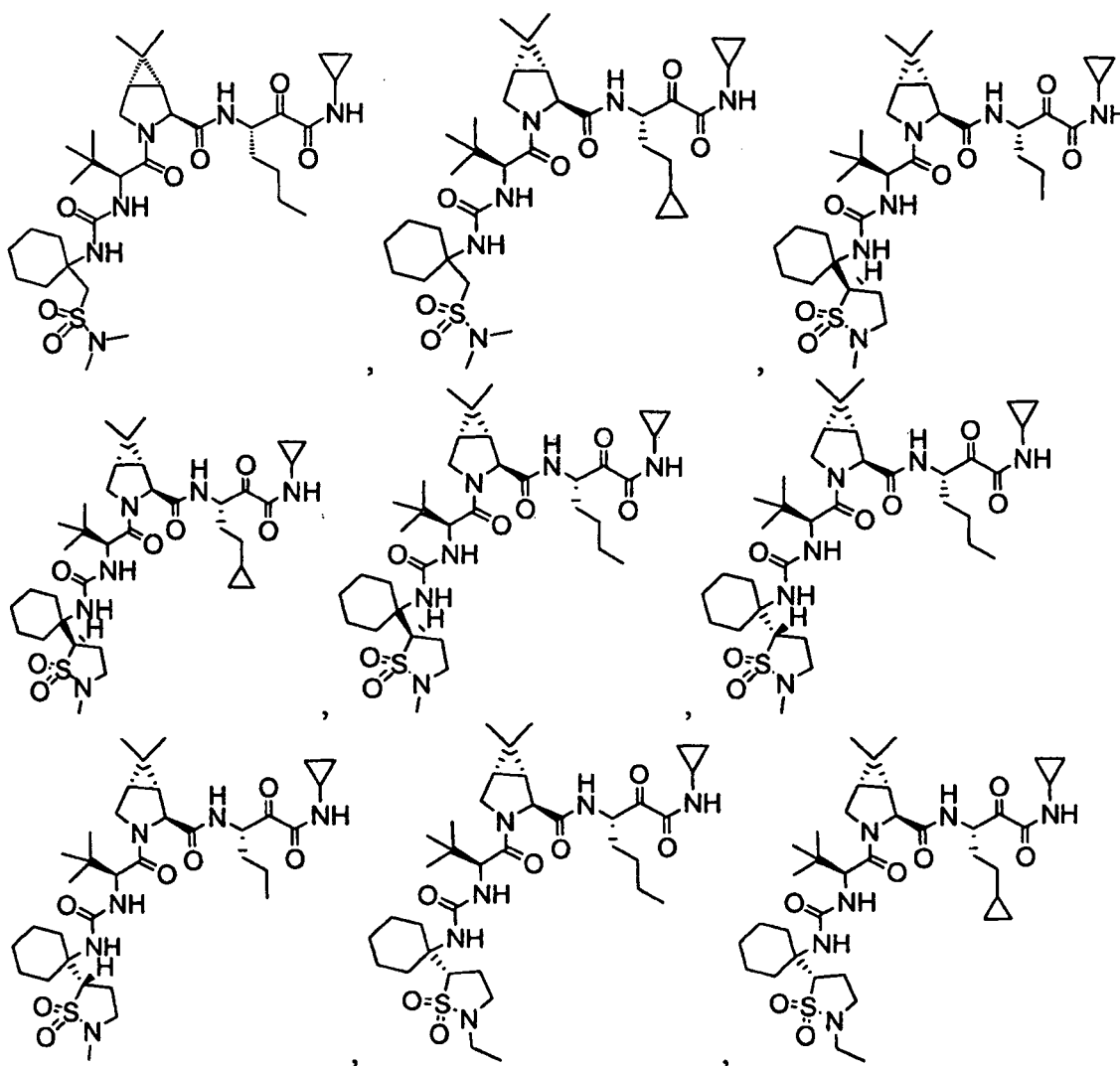
Preparative Example	K_i^* (μ M)
1200	0.012
1261	0.011
1252	0.005
1258	0.008
1262	0.006
1263	0.008
1397	0.002
1410	0.0012

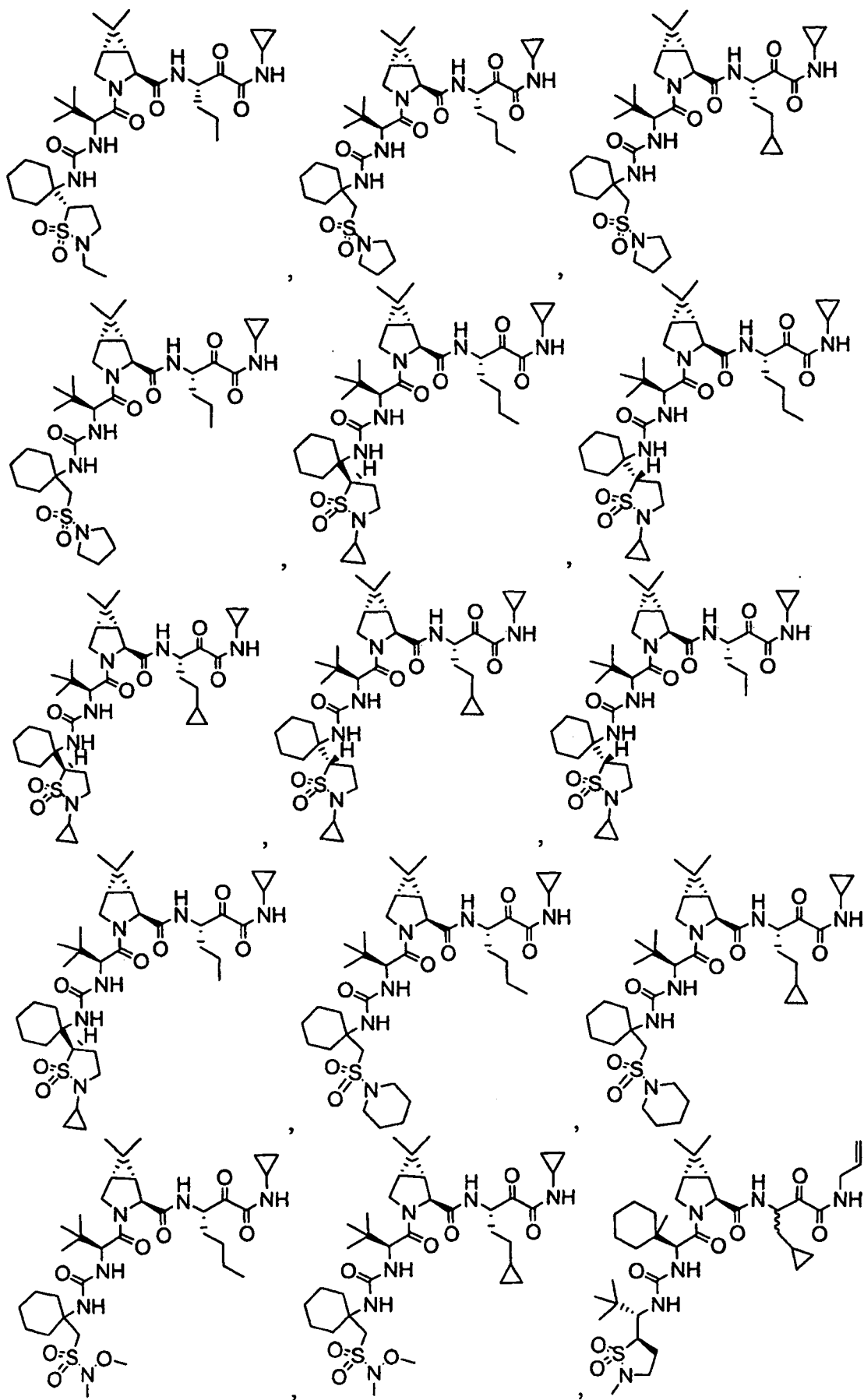
While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and other variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

CLAIMS

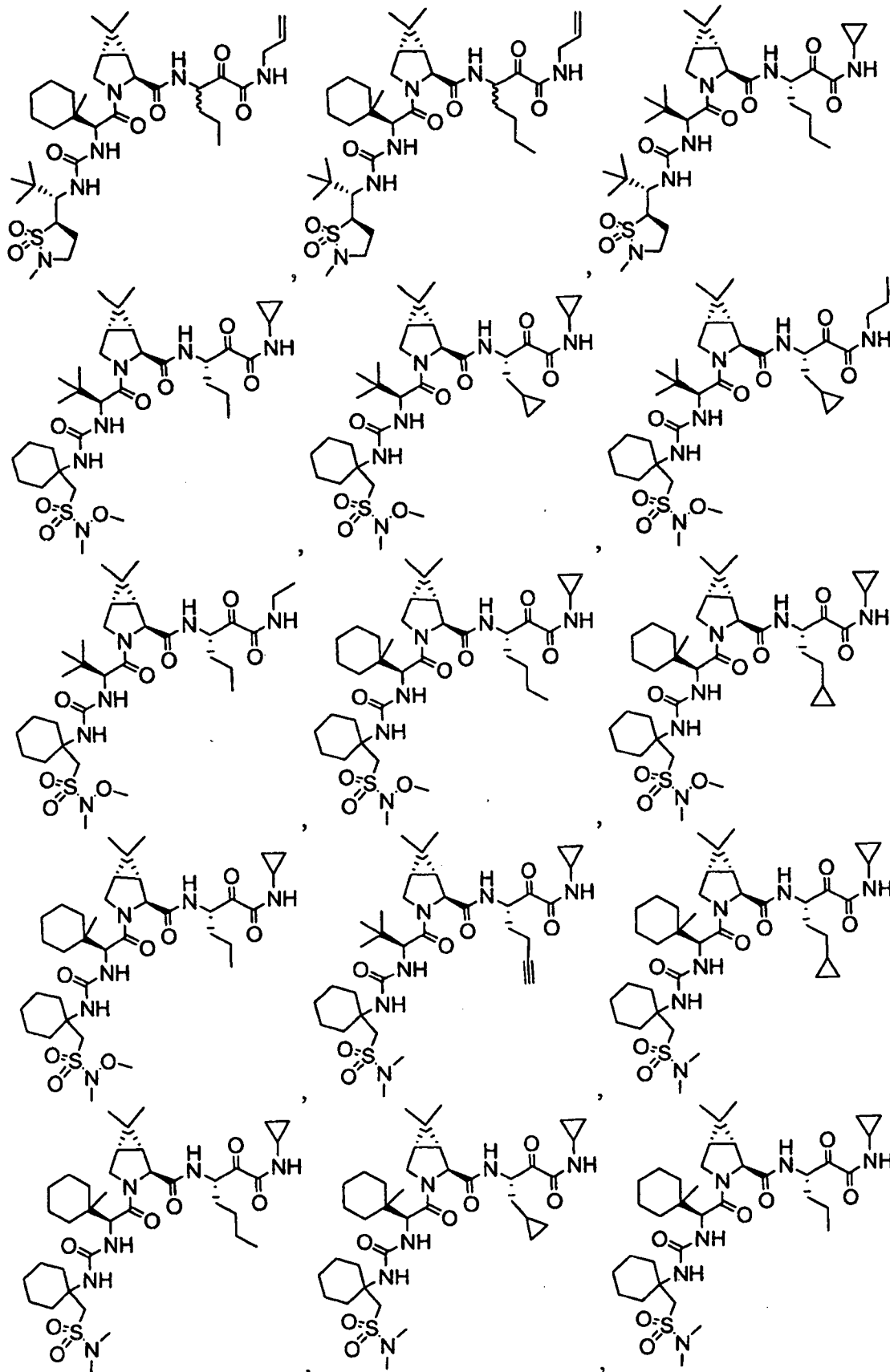
What is claimed is:

1. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a
5 pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound being selected from the group consisting of the compounds of structures listed below:

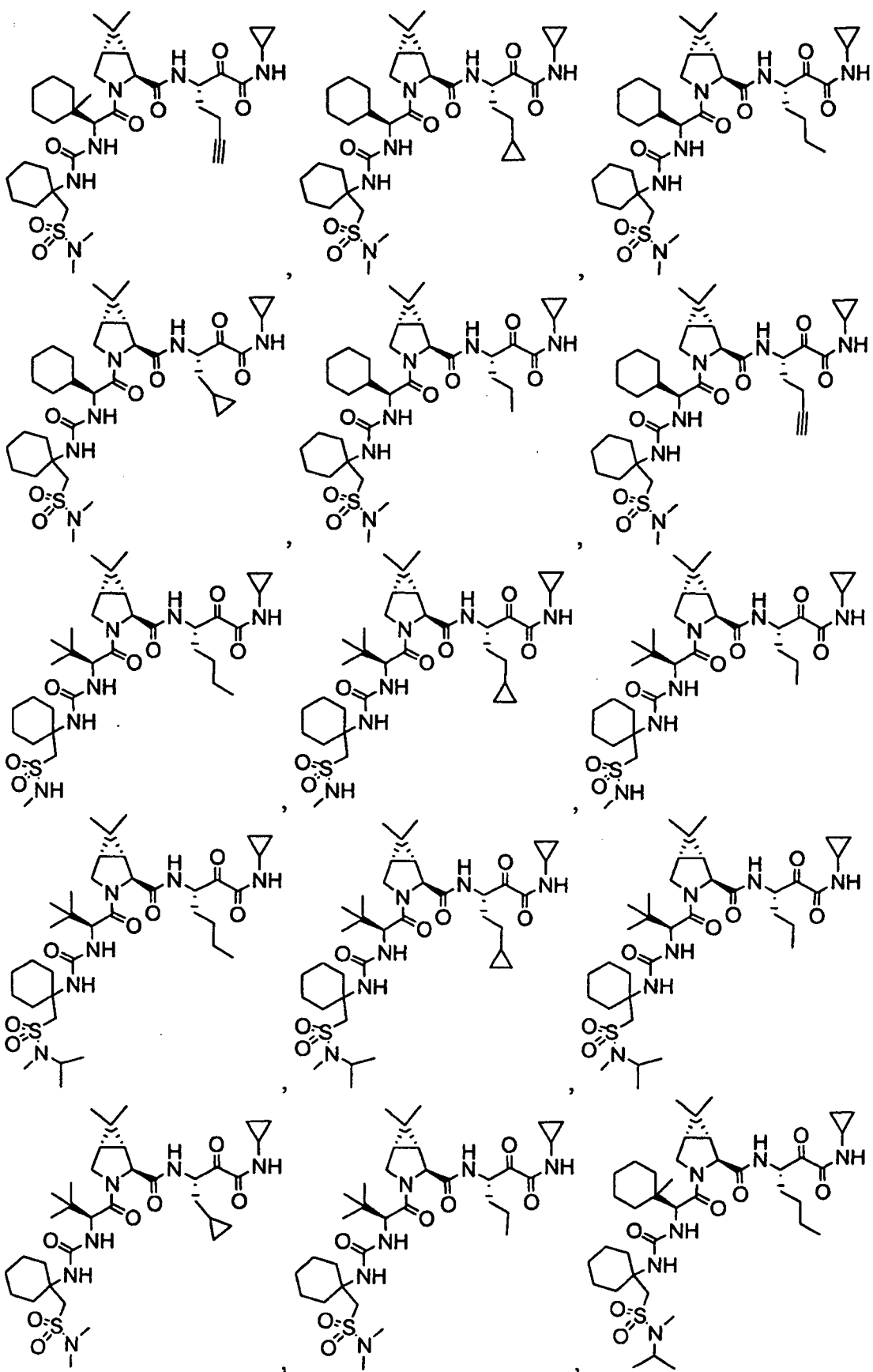


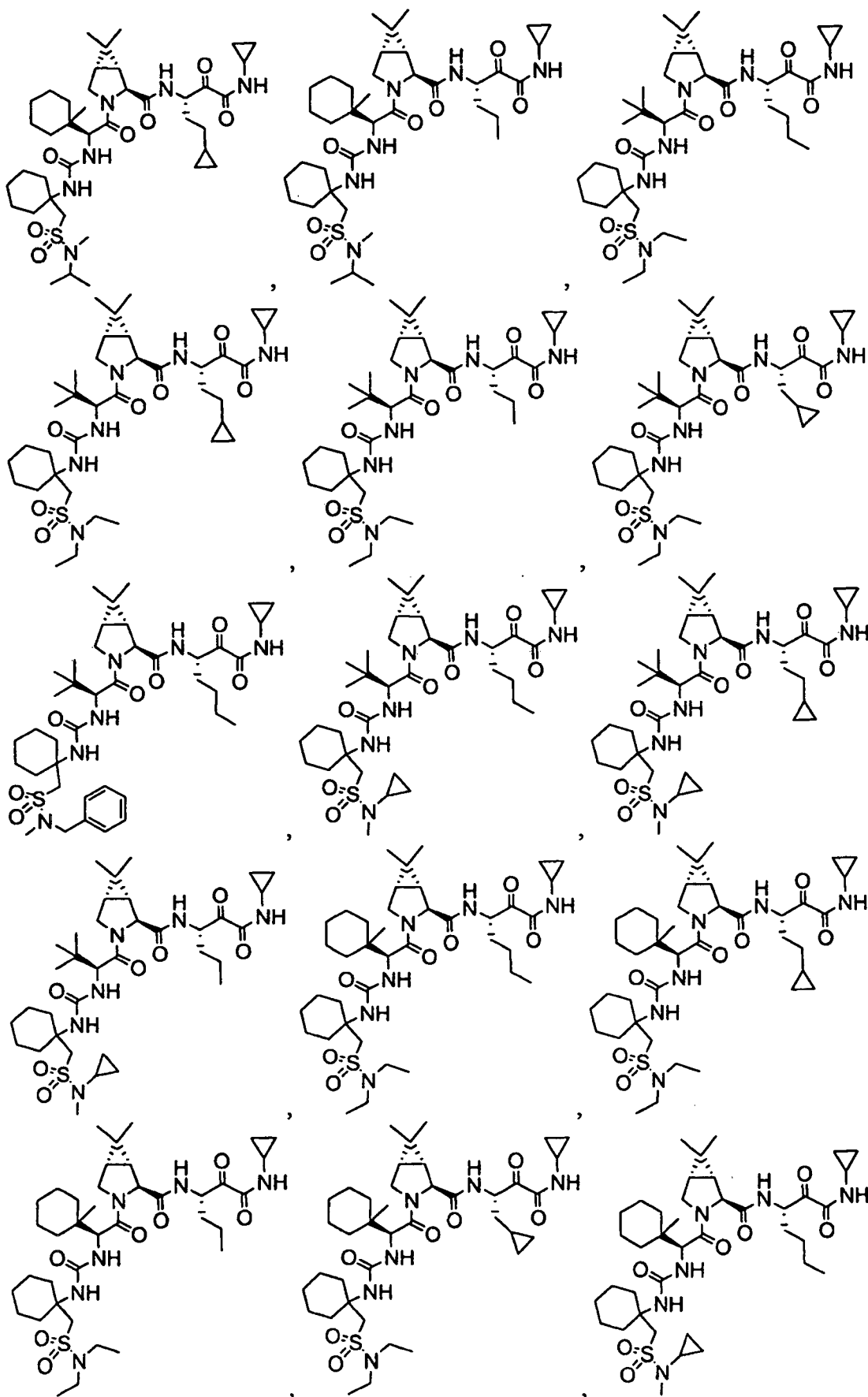


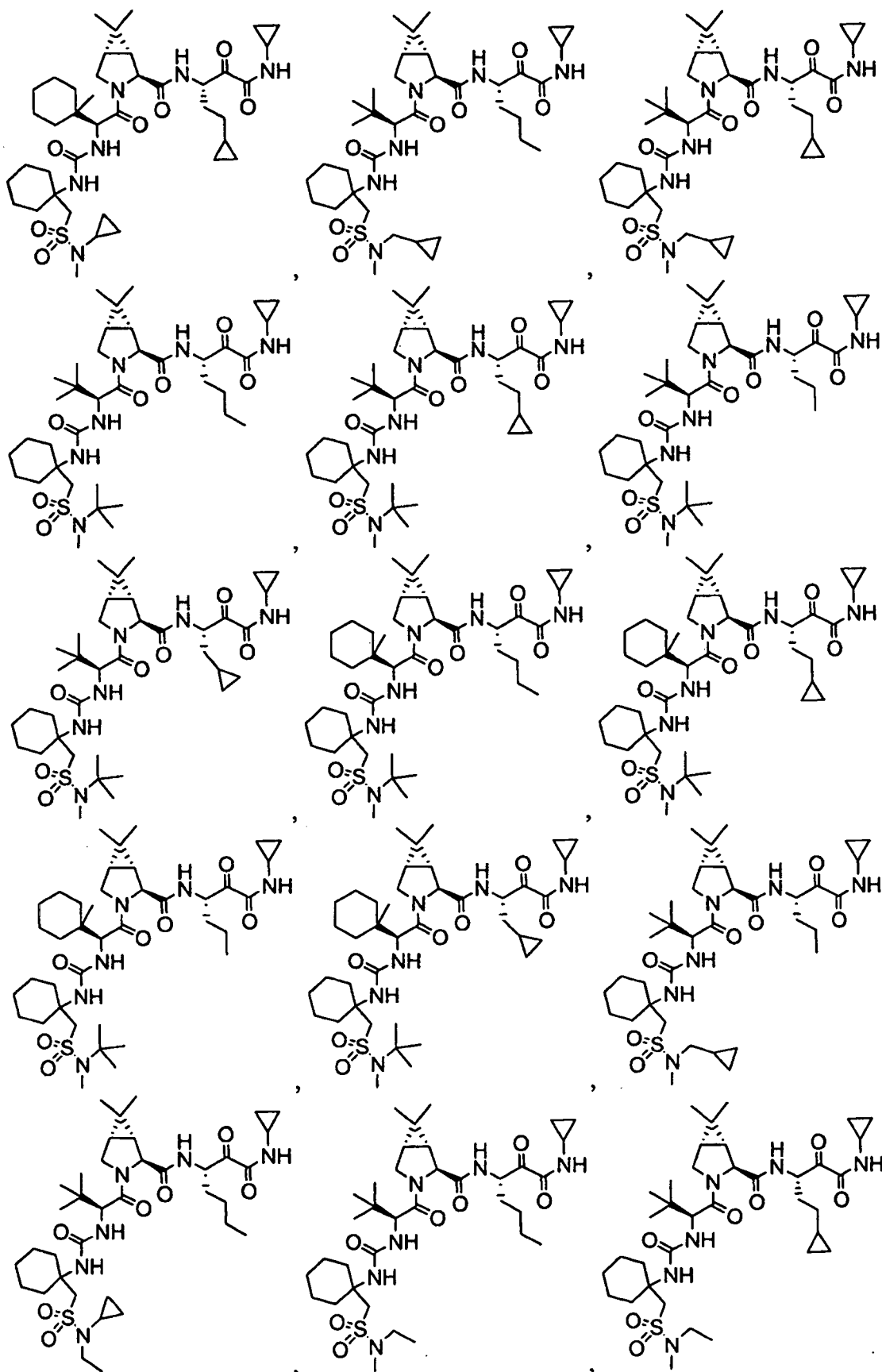
102



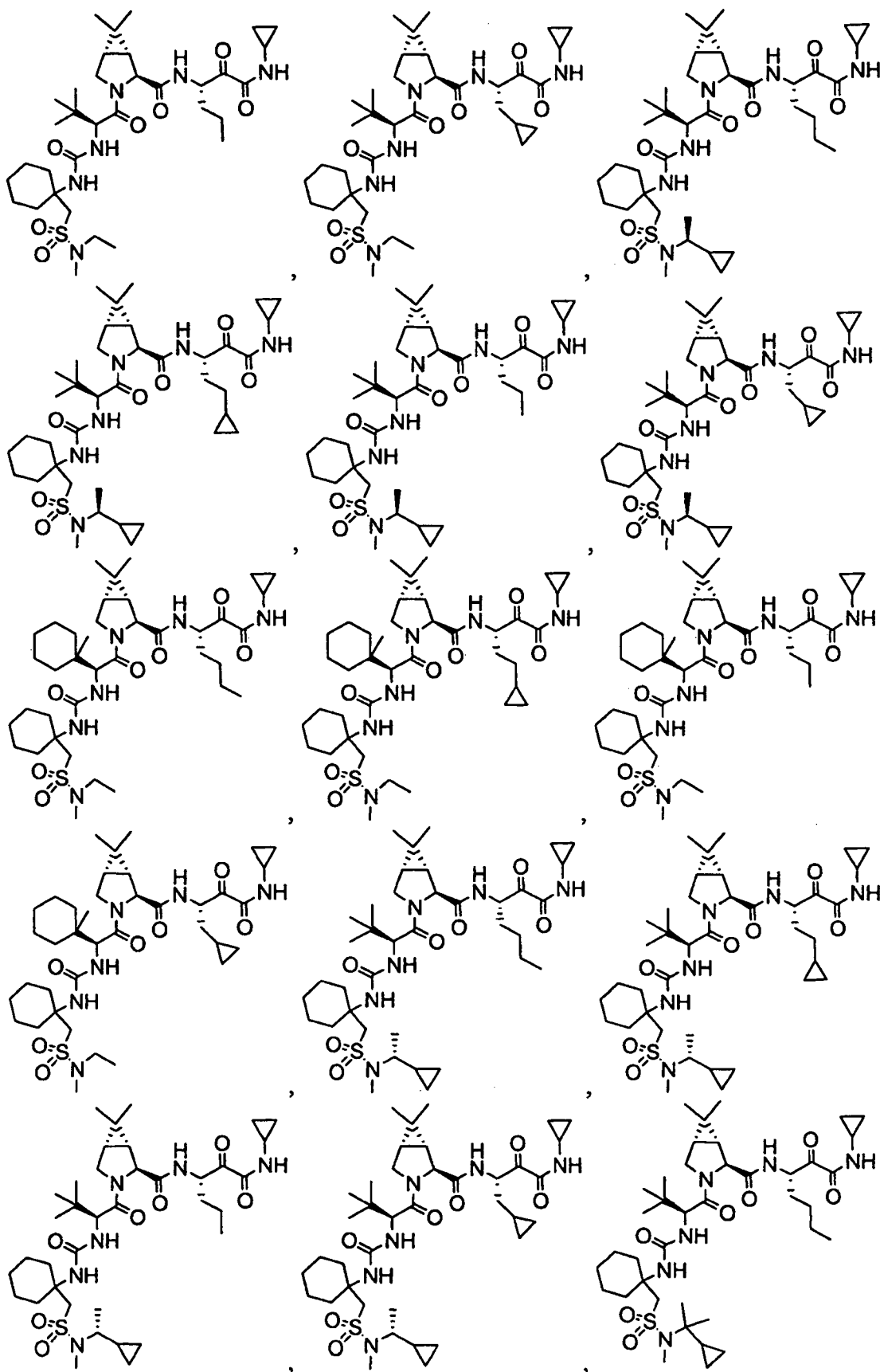
100



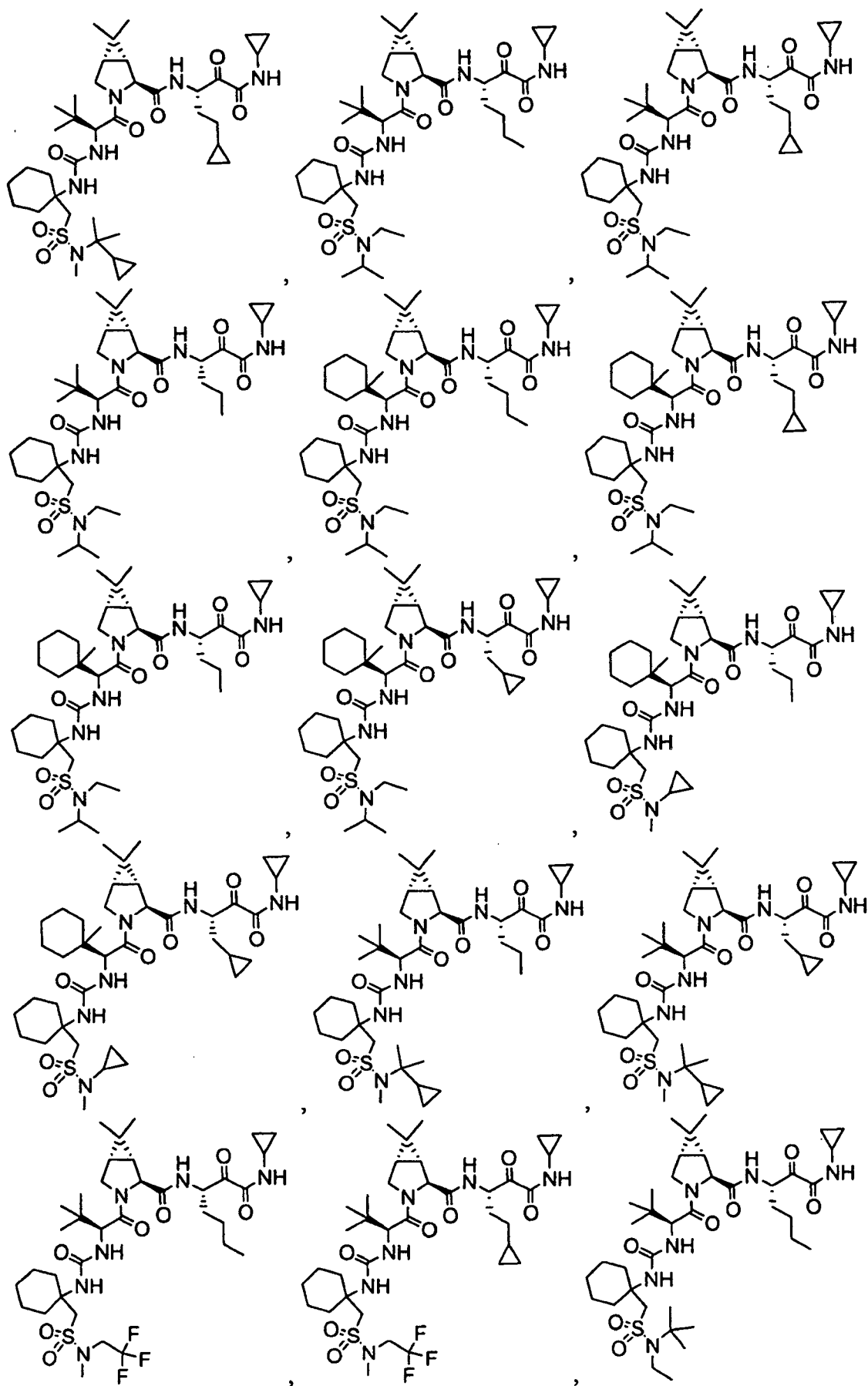




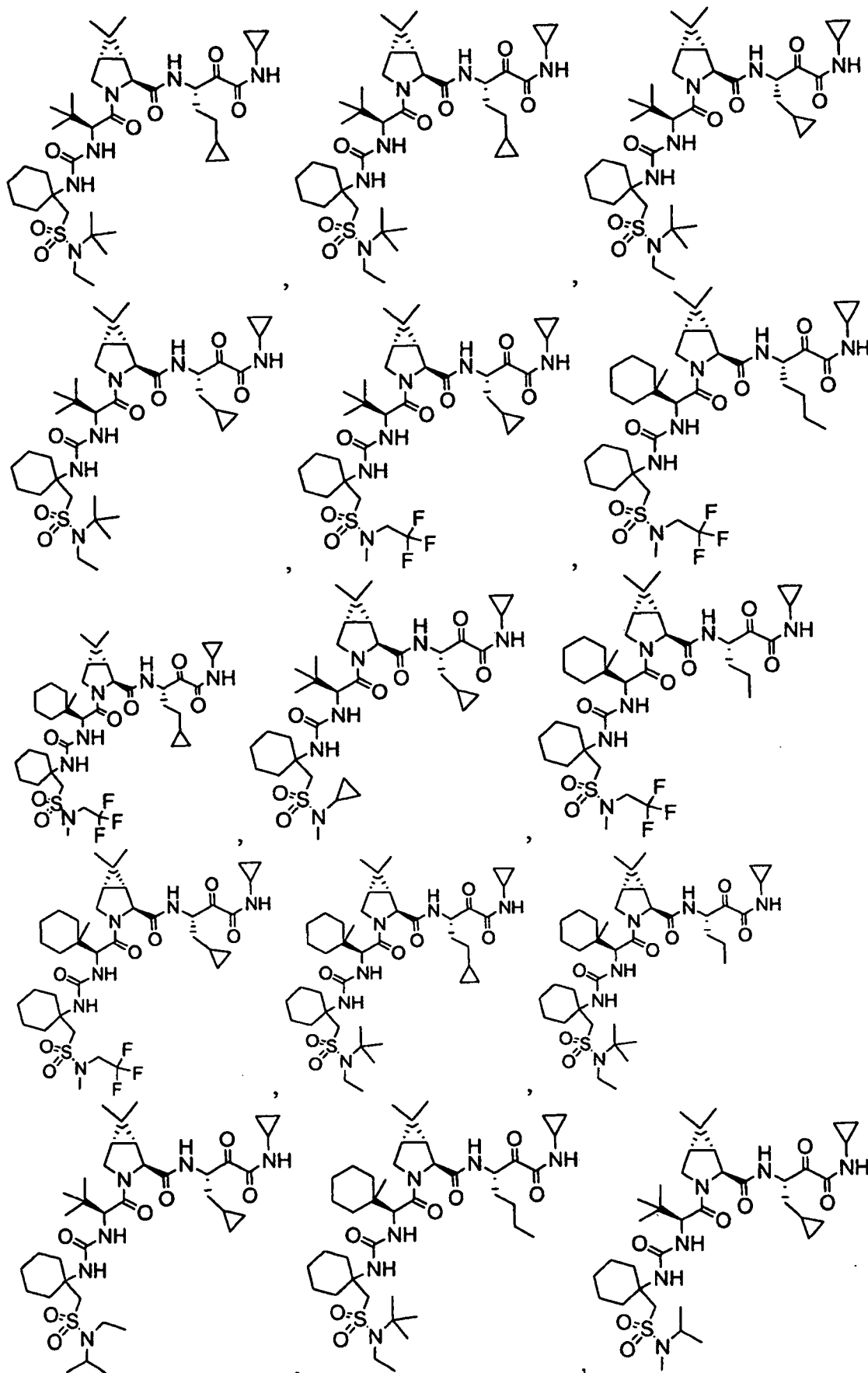
16



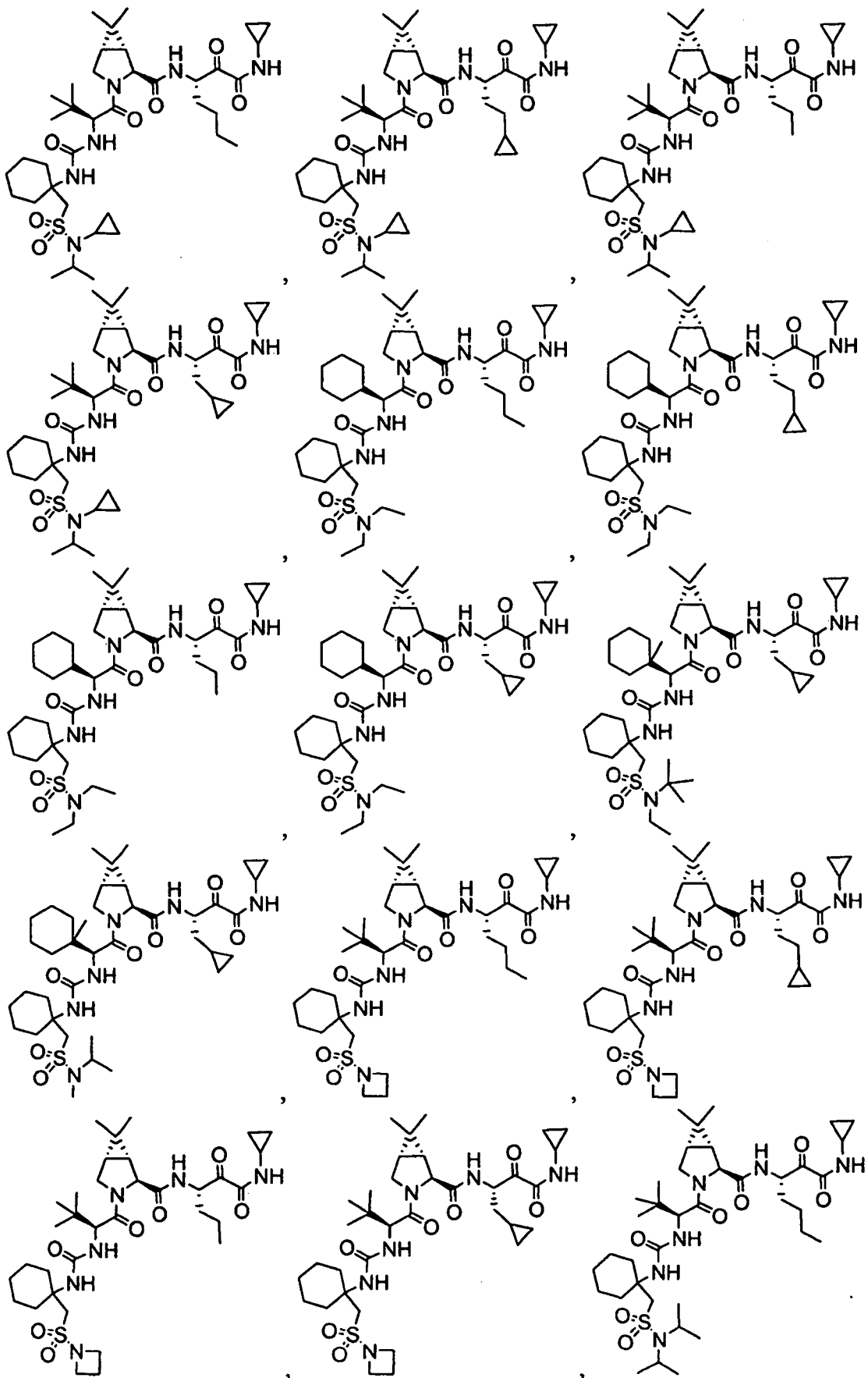
108



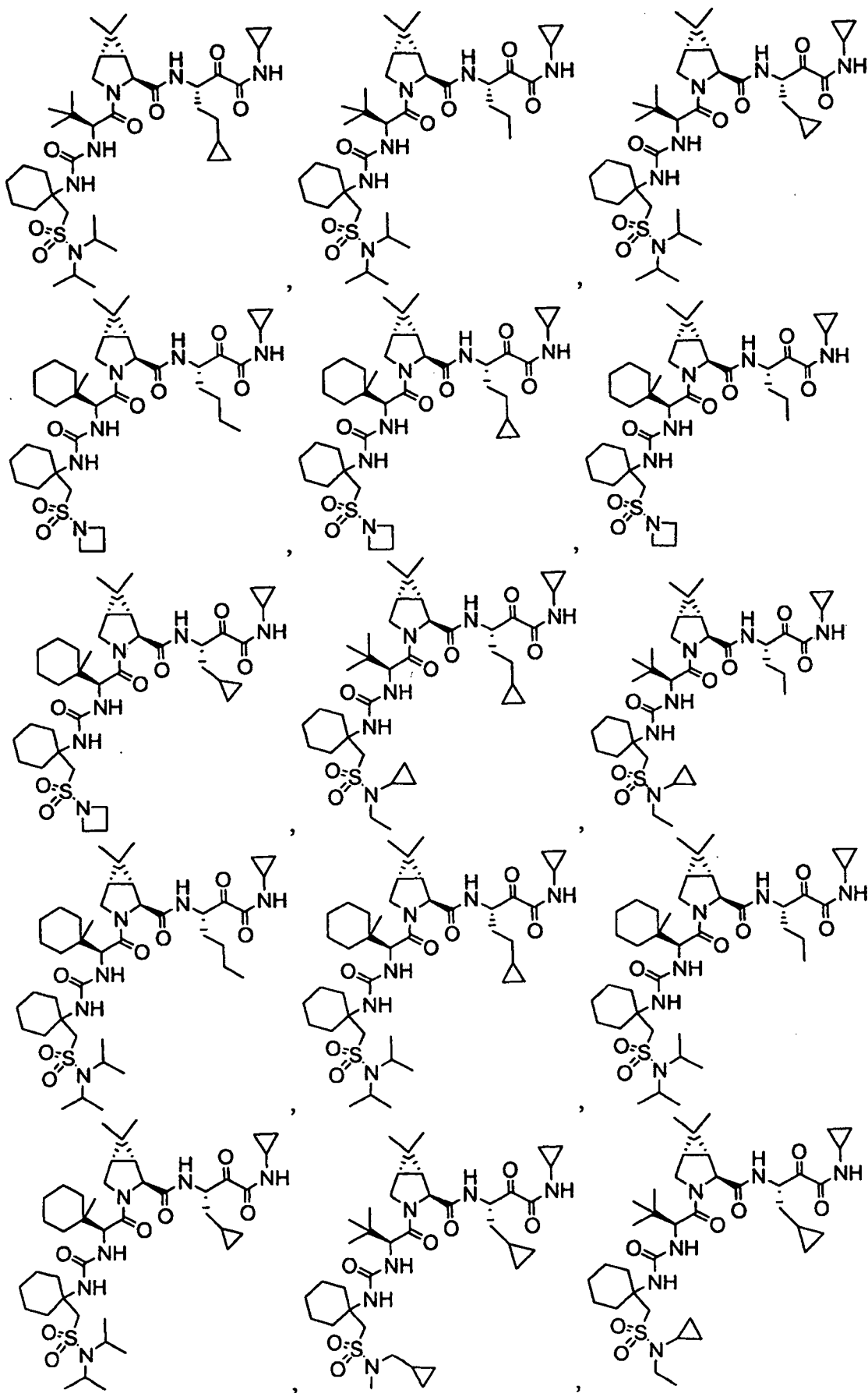
108

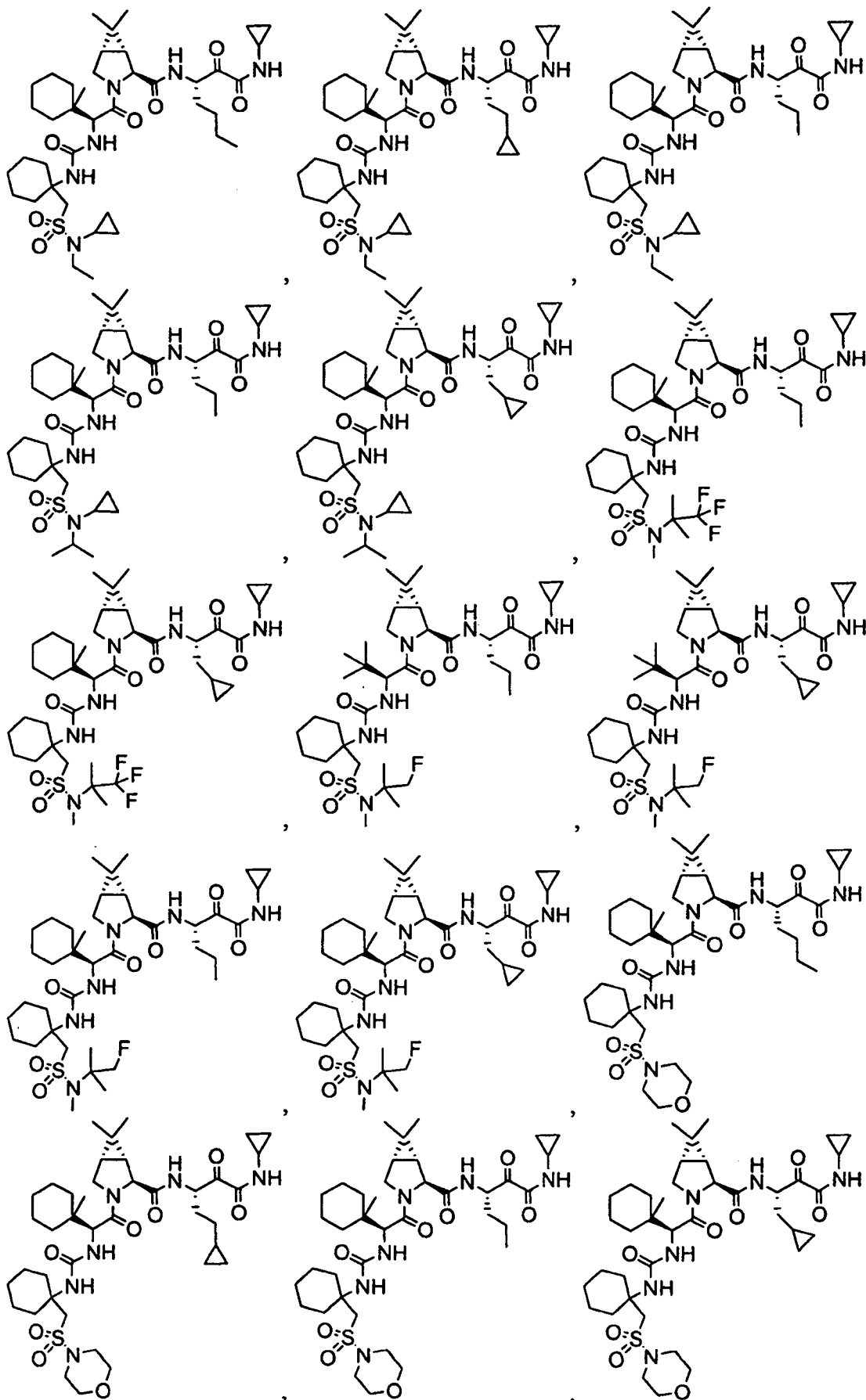


109

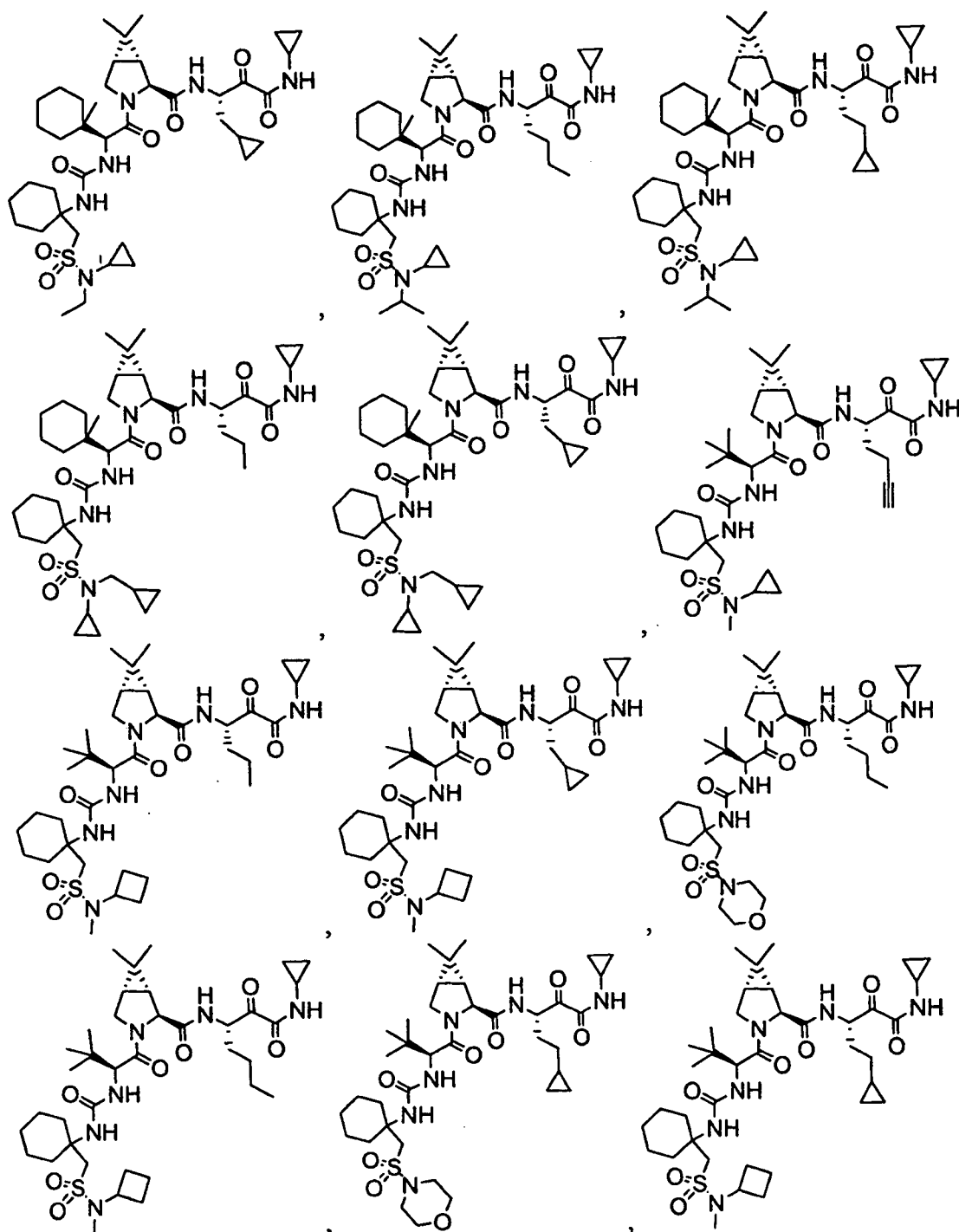


110

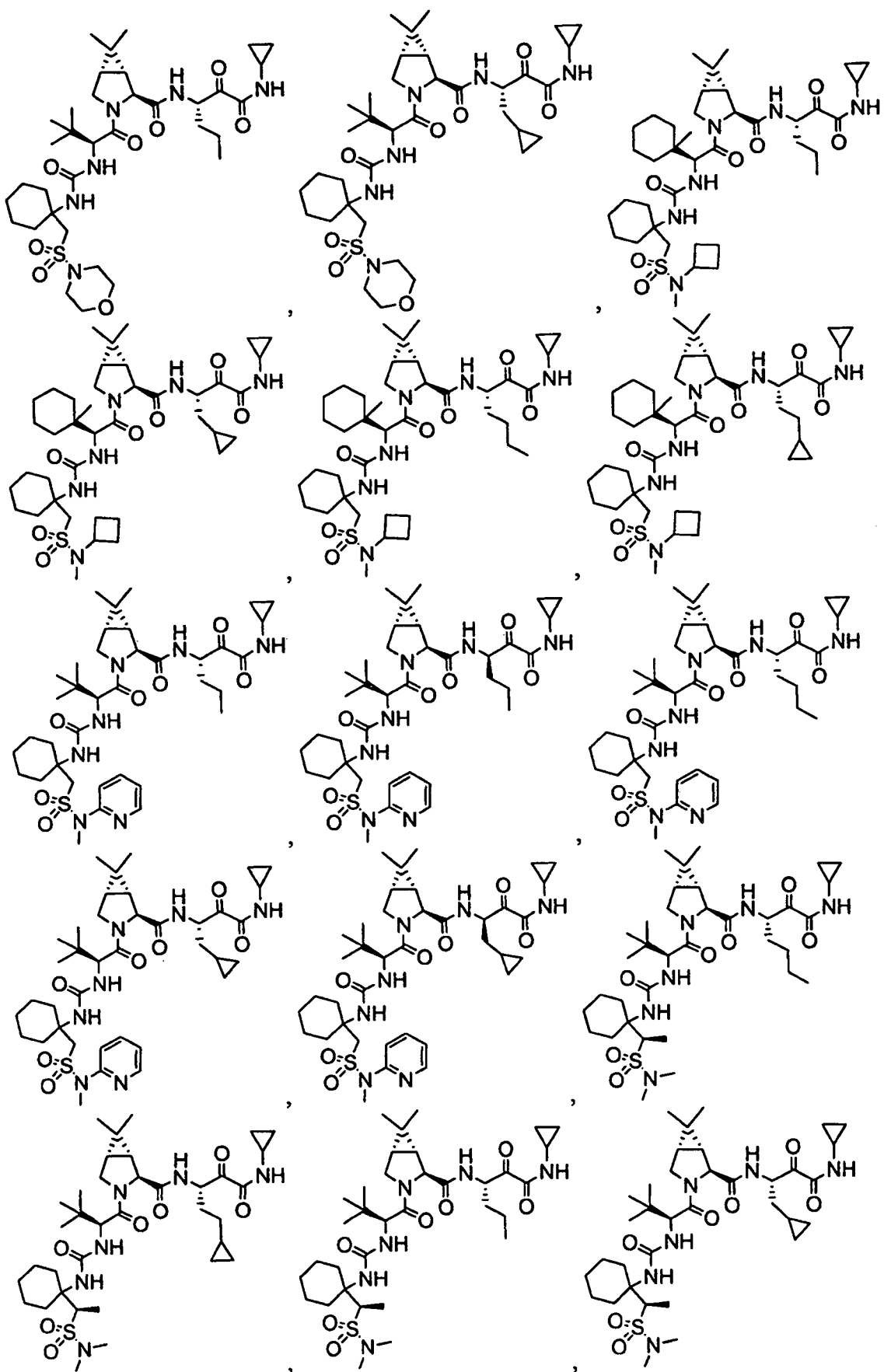




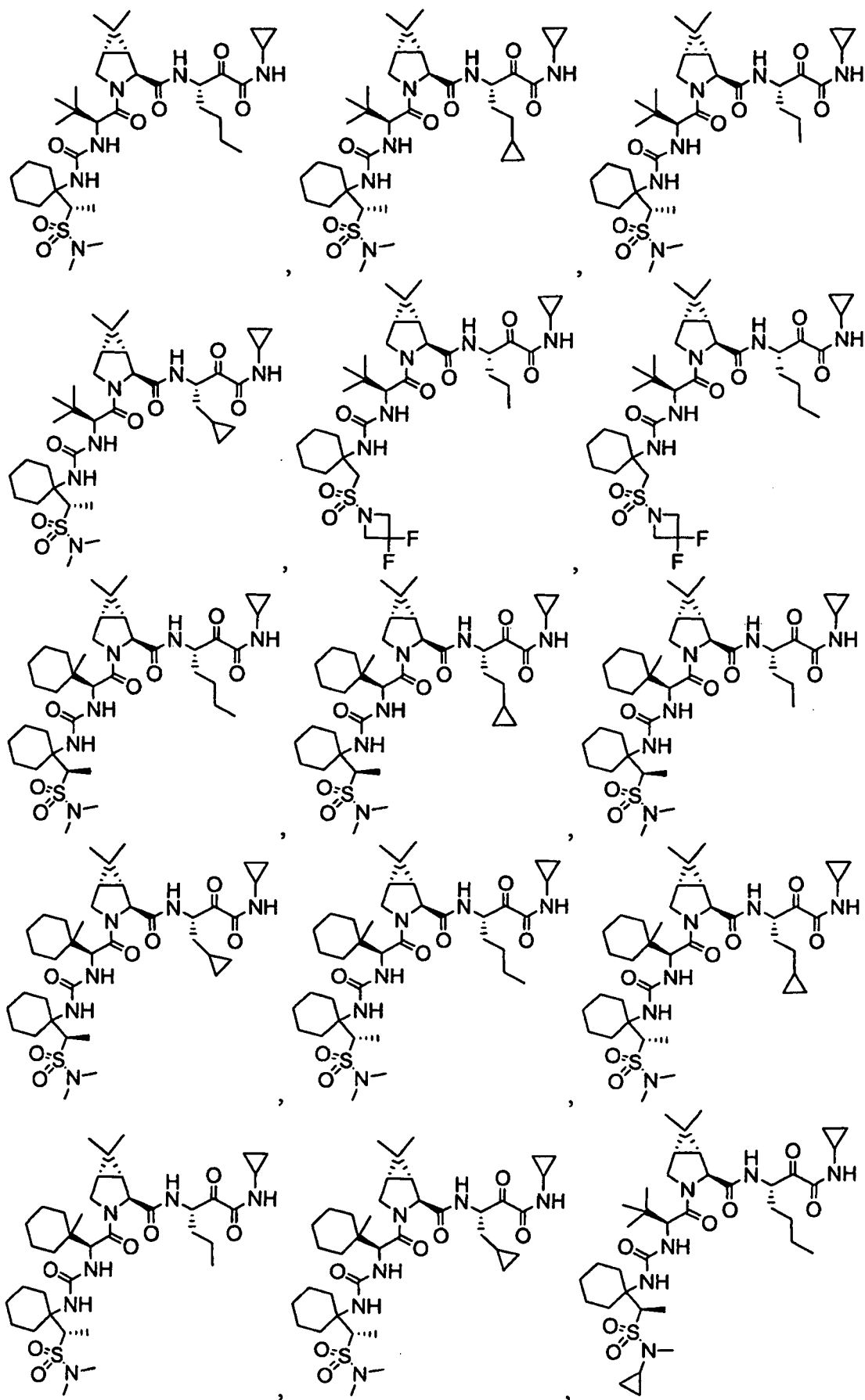
17

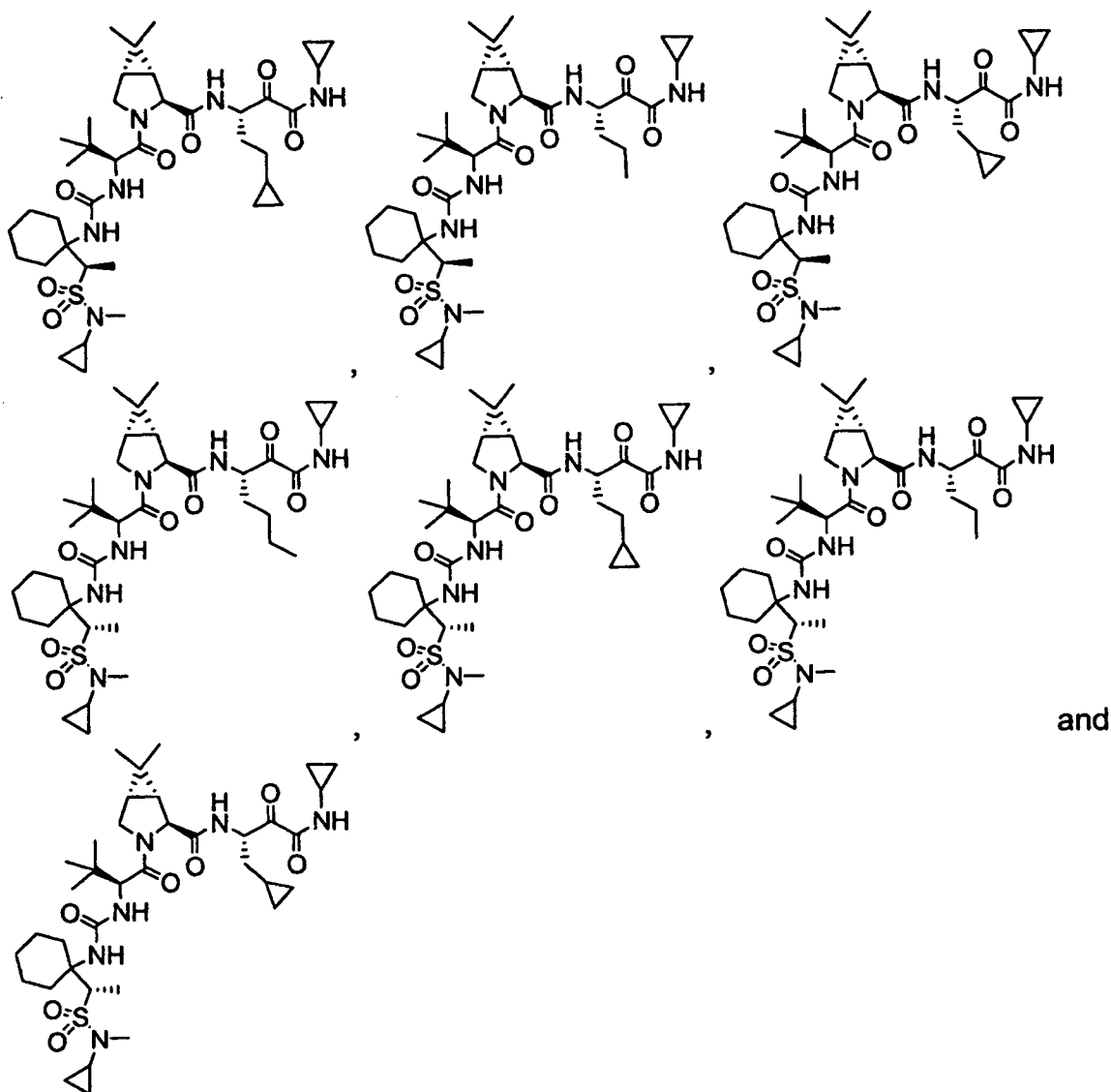


113



114





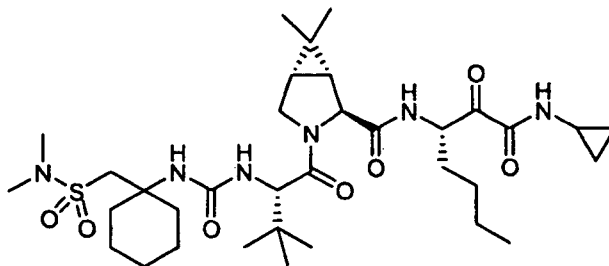
2. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient
- 5 therapeutically effective amounts of at least one compound of claim 1.
3. The pharmaceutical composition of claim 2 for use in treating disorders associated with hepatitis C virus ("HCV").
4. The pharmaceutical composition of claim 2 additionally comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 5. The pharmaceutical composition of claim 4, additionally containing at least one antiviral agent.
6. The pharmaceutical composition of claim 5, still additionally containing at least one interferon.

7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein said at least one antiviral agent is ribavirin and said at least one interferon is α -interferon or pegylated interferon.

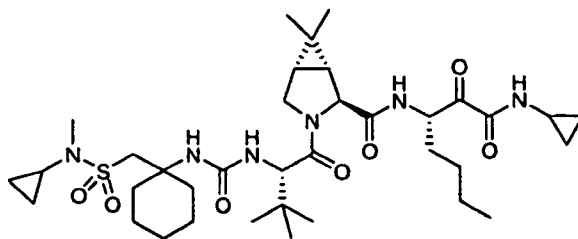
8. The use of a pharmaceutical composition which comprises therapeutically effective amounts of at least one compound of claim 1 for the manufacture of a medicament to treat disorders associated with the HCV.

9. The use of claim 8, wherein said administration is oral or subcutaneous.

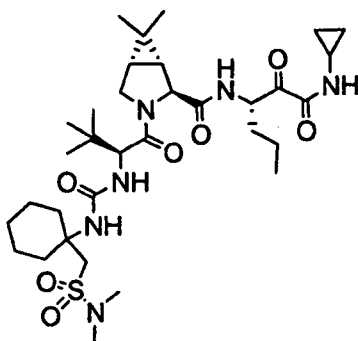
10. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having the structure:



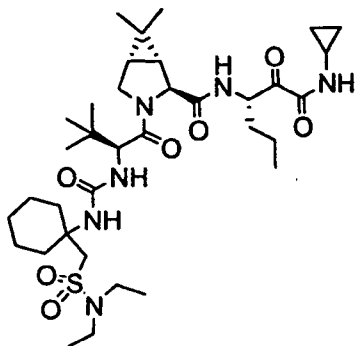
11. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having the structure:



12. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer,
5 stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said
enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having
the structure:

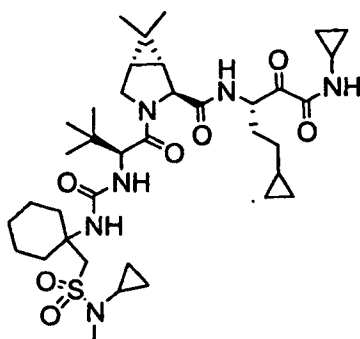


10 13. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer,
stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said
enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having
the structure:

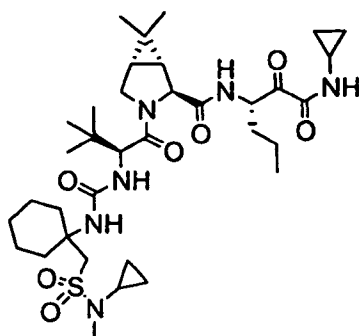


H2

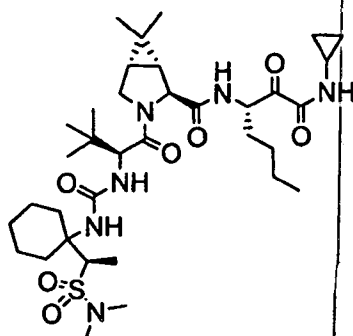
14. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer,
5 stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said
enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having
the structure:



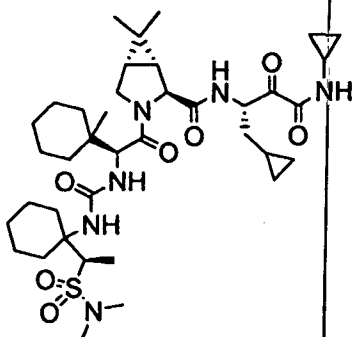
15. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer,
10 stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said
enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having
the structure:



16. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having the structure:



17. A compound exhibiting HCV protease inhibitory activity, or an enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or ester of said compound or of said enantiomer, stereoisomer, rotamer, tautomer, or racemate, said compound having the structure:



18. A compound of claim 1 in purified form.

PATENTE

DE

INVENCIÓN

09-112538

2/2

COMPUESTOS DE AZUFRE COMO INHIBIDORES DE LA SERINA
PROTEASA NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés); con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos inhibidores; con métodos para la preparación de dichos inhibidores; y con métodos para el uso de dichos inhibidores en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados. Esta invención además divulga nuevos compuestos como inhibidores de la serina proteasa de HCV NS3/NS4a.

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus de ARN de filamento simple sentido (+) que ha sido involucrado como el principal agente causante de la hepatitis ni A ni B (NANBH, por sus siglas en inglés), en particular, de la NANBH hematoasociada (BB-NANBH, por sus siglas en inglés) (ver la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Nro. WO 89/04669 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea Nro. EP 381 216). La NANBH se distingue de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, tales como el virus de la hepatitis A (HAV por sus siglas en inglés), el virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés), el virus de la hepatitis delta (HDV por sus siglas en inglés), el citomegalovirus (CMV por sus siglas en inglés) y el virus de Epstein-Barr (EBV por sus siglas en inglés), al igual que de otras formas de enfermedades hepáticas, tales como cirrosis biliar primaria y por alcoholismo.

Recientemente, se ha identificado una proteasa de HCV necesaria para el procesamiento de polipéptidos y la replicación viral, se ha clonado y expresado

(ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos contiene, desde el término amino hasta el término carboxi, una proteína nucleocápsida (C), proteínas de membrana (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1; 2; 3; 4a; 5a y 5b). NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por alrededor de 1893 nucleótidos del genoma de HCV, y tiene dos dominios distintos: (a) un dominio de serina proteasa que consiste en aproximadamente 200 de los aminoácidos N-terminales; y (b) un dominio de ATPasa dependiente de ARN en el término C de la proteína. La proteasa NS3 se considera un miembro de la familia de quimiotripsinas, debido a similitudes en la secuencia de proteína, en la estructura tridimensional general y el mecanismo de catálisis. Otras enzimas del tipo quimiotripsina son elastasa, factor Xa, trombina, tripsina, plasmina, uroquinasa, tPA y PSA. La serina proteasa de HCV NS3 es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b, y en consecuencia, es responsable de la generación de cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Este hecho ha convertido a la serina proteasa de HCV NS3 en un blanco atractivo para la quimioterapia antiviral. Los compuestos de la invención pueden inhibir dicha proteasa. Además, pueden modular el procesamiento de polipéptido de virus de la hepatitis C (HCV).

Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de alrededor de 6 kda, es un cofactor para la actividad de serina proteasa de NS3. La autodisociación de la unión NS3/NS4a por la serina proteasa NS3/NS4a se produce en forma intramolecular (es decir, *cis*), mientras que los otros sitios de disociación son procesados en forma intermolecular (es decir, *trans*).

El análisis de los sitios de disociación naturales para la proteasa de HCV reveló la presencia de cisteína en P1 y serina en P1', y que estos residuos están estrictamente conservados en las uniones NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y

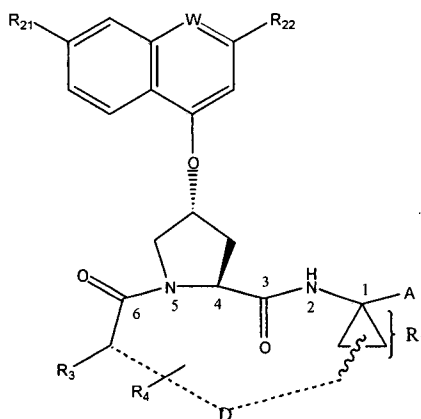
NS5a/NS5b. La unión NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. Se postula que la sustitución Cys→Thr en NS3/NS4a explica la necesidad de procesamiento *cis* en lugar de *trans* en esta unión. Ver, por ejemplo, las referencias de Pizzi y col. (1994): *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 91: 888-892; Failla y col. (1996): *Folding & Design*, 1: 35-42. El sitio de disociación de NS3/NS4a, además, es más tolerante a la mutagénesis, que los otros sitios. Ver, por ejemplo, la referencia de Kollykhalov y col. (1994): *J. Virol.*, 68: 7525-7533. Asimismo, se ha hallado que los residuos ácidos en la región corriente ascendente del sitio de disociación son necesarios para la disociación eficaz. Ver, por ejemplo, la referencia de Komoda y col. (1994): *J. Virol.*, 68: 7351-7357.

Los inhibidores de la proteasa de HCV que se han informado incluyen antioxidantes (ver la Publicación de Solicitud de patente Internacional Nro. WO 98/14181), ciertos péptidos y análogos peptídicos (ver la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Nro. WO 98/17679; las referencias de Landro y col. (1997): *Biochem.*, 36: 9340-9348; Ingallinella y col. (1998): *Biochem.*, 37: 8906-8914, Llinàs-Brunet y col. (1998): *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 1713-1718), inhibidores a base del polipéptido de 70 aminoácidos eglina c (ver la referencia de Martin y col. (1998): *Biochem.*, 37: 11459-11468), inhibidores de afinidad seleccionados del inhibidor de tripsina secretora pancreática humana (hPSTI-C3) y repertorios de minicuerpos (MBip) (Dimasi y col. (1997): *J. Virol.*, 71: 7461-7469), cV_HE2 (un fragmento de anticuerpo de dominio variable "camelizado") (referencia de Martin y col. (1997): *Protein Eng.*, 10: 607-614) y α 1-antiquimiotripsina (ACT) (Elzouki y col.) (1997): *J. Hepat.*, 27: 42-28). Recientemente, se ha descubierto una ribozima diseñada para destruir selectivamente el ARN del virus de la hepatitis C (ver la referencia titulada: *BioWorld Today* 9 (217): 4 (10 de noviembre de 1998)).

Además, se hace referencia a las Publicaciones PCT Nros. WO 98/17679, publicada el 30 de abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496, publicada el 28 de mayo de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); y WO 99/07734, publicada el 18 de febrero de 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

El HCV se ha involucrado en la cirrosis hepática y en la inducción del carcinoma hepatocelular. El pronóstico de pacientes que sufren de la infección de HCV actualmente es malo. La infección de HCV es más difícil de tratar que otras formas de hepatitis, debido a la falta de inmunidad o remisión asociada con la infección de HCV. La información actual indica una tasa de sobrevida inferior al 50%, a los cuatro años posteriores al diagnóstico de cirrosis. Los pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular extirpable localizado tienen una tasa de sobrevida de cinco años del 10-30%, mientras que aquellos con carcinoma hepatocelular no extirpable localizado tienen una tasa de sobrevida de cinco años inferior al 1%.

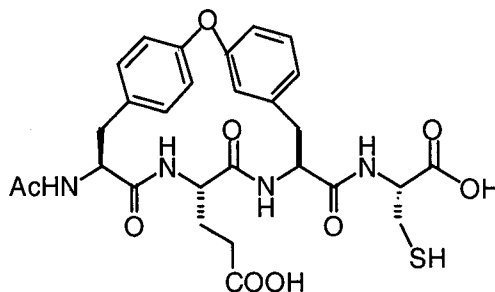
Se hace referencia al documento WO 00/59929 (US 6.608.027, cesionario: Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.; publicada el 12 de octubre de 2000), que divulga derivados peptídicos de la fórmula:



Se hace referencia a la publicación de A. Marchetti y col.: *Synlett*, S1, 1000-1002 (1999), que describe la síntesis de análogos bicíclicos de un inhibidor

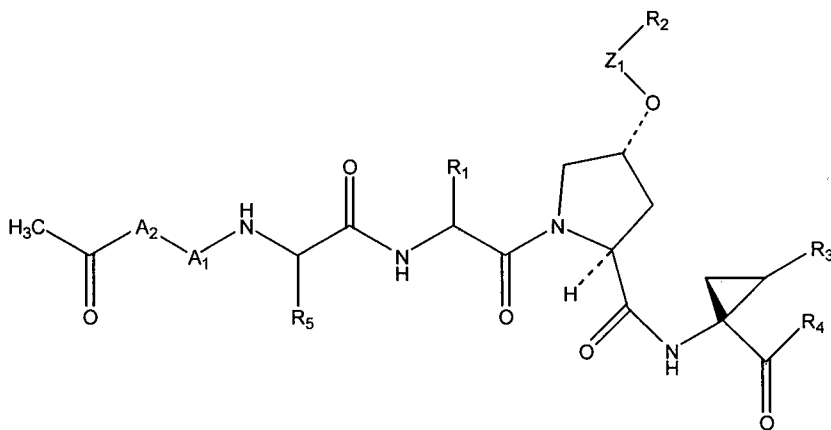
m

de proteasa de HCV NS3. Un compuesto divulgado en dicha publicación tiene la fórmula:



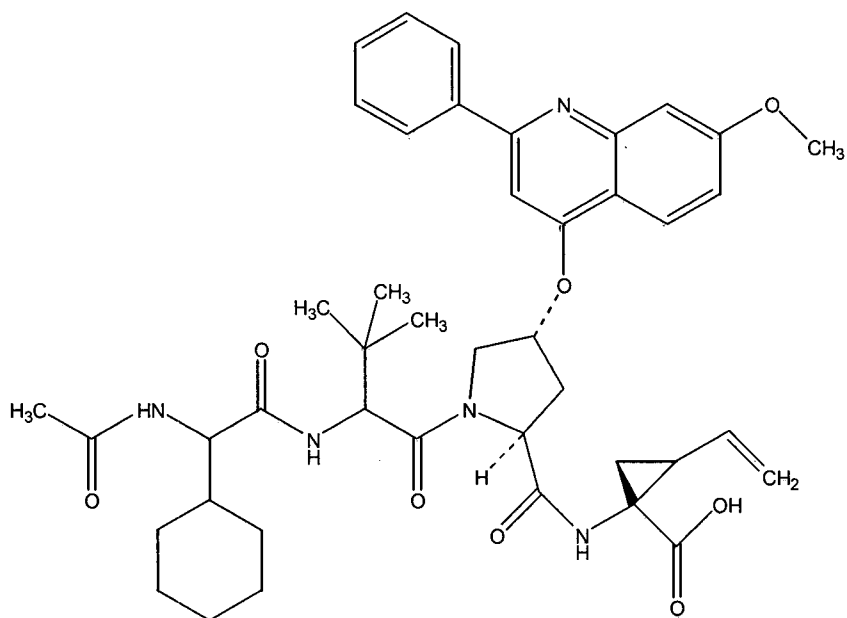
Se hace referencia también a la publicación de W. Han y col.: *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, (2000), 10, 711-713, que describe la preparación de ciertas α -cetoamidas, α -cetoésteres y α -dicetonas que contienen funcionalidades alilo y etilo.

Además, se hace referencia al documento WO 00/09558 (cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; publicado el 24 de febrero de 2000), que divulga derivados peptídicos de la fórmula:

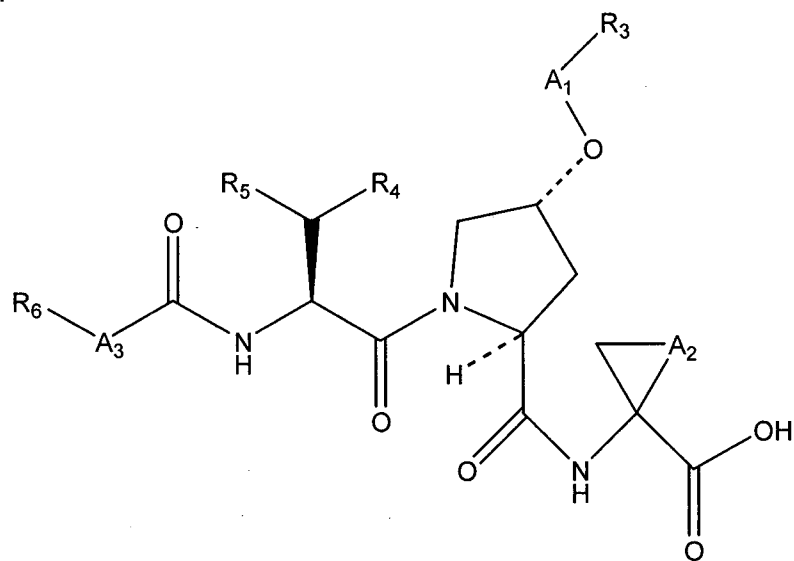


donde los diversos elementos se definen en dicho documento. Un compuesto ilustrativo de dicha serie es:

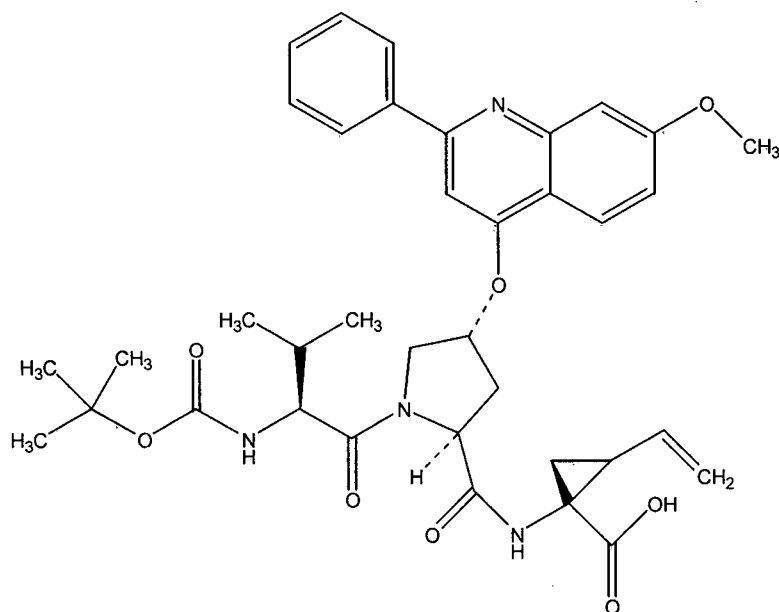
125



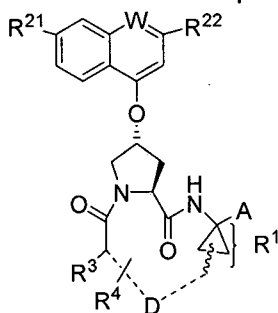
Asimismo, se hace referencia al documento WO 00/09543 (cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; publicado el 24 de febrero de 2000), que divulga derivados peptídicos de la fórmula:



donde los diversos elementos se definen en dicho documento. Un compuesto ilustrativo de dicha serie es:



Se hace referencia además al documento U. S. 6.608.027 (Boehringer Ingelheim, Canada), que divulga inhibidores de proteasa NS3 del tipo:

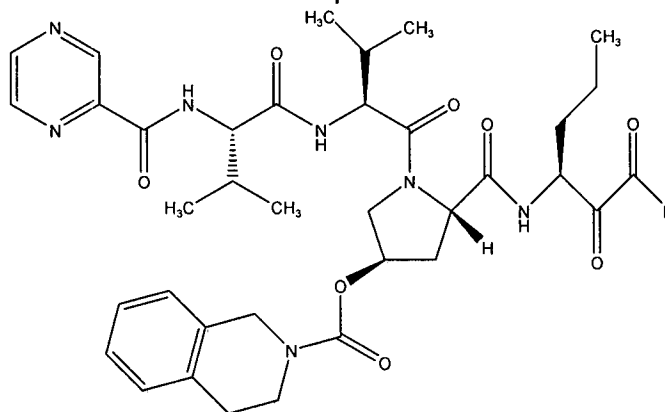


donde los diversos restos se definen en dicho documento.

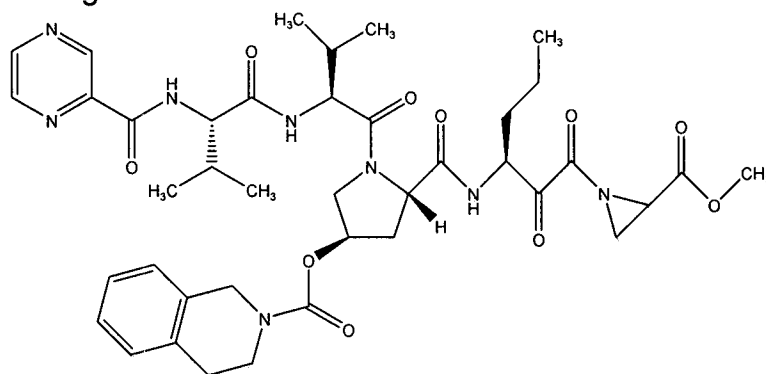
Los tratamientos actuales para la hepatitis C contemplan interferón- α (INF $_{\alpha}$) y terapia de combinación con ribavirina e interferón. Ver, por ejemplo, la referencia de Beremguer y col. (1998): *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 110 (2): 98-112. Estos tratamientos poseen una baja tasa de respuesta sostenida y frecuentes efectos secundarios. Ver, por ejemplo, la referencia de Hoofnagle y col. (1997): *N. Engl. J. Med.*, 336: 347. Actualmente, no hay vacuna para la infección de HCV.

Aun más, se hace referencia al documento WO 01/74768 (cesionario: Vertex Pharmaceuticals Inc), publicado el 11 de octubre de 2001, que divulga

ciertos compuestos de la siguiente fórmula general (donde R se define en dicho documento), como inhibidores de serina proteasa NS3 del virus de la hepatitis C:



Un compuesto específico divulgado en el documento mencionado WO 01/74768 tiene la siguiente fórmula:



Las Publicaciones PCT WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos pendiente Acta Nro. 10/052.386, presentada el 18 de enero de 2002, divulgan diversos tipos de péptidos y otros compuestos, como inhibidores de la serina proteasa NS-3 del virus de la hepatitis C. Las divulgaciones de estas solicitudes se incorporan en la presente solicitud a modo de referencia.

Hay una necesidad de nuevos tratamientos y nuevas terapias para la infección de HCV. Existe la necesidad de compuestos útiles en el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Existe la necesidad de métodos para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de la hepatitis C.

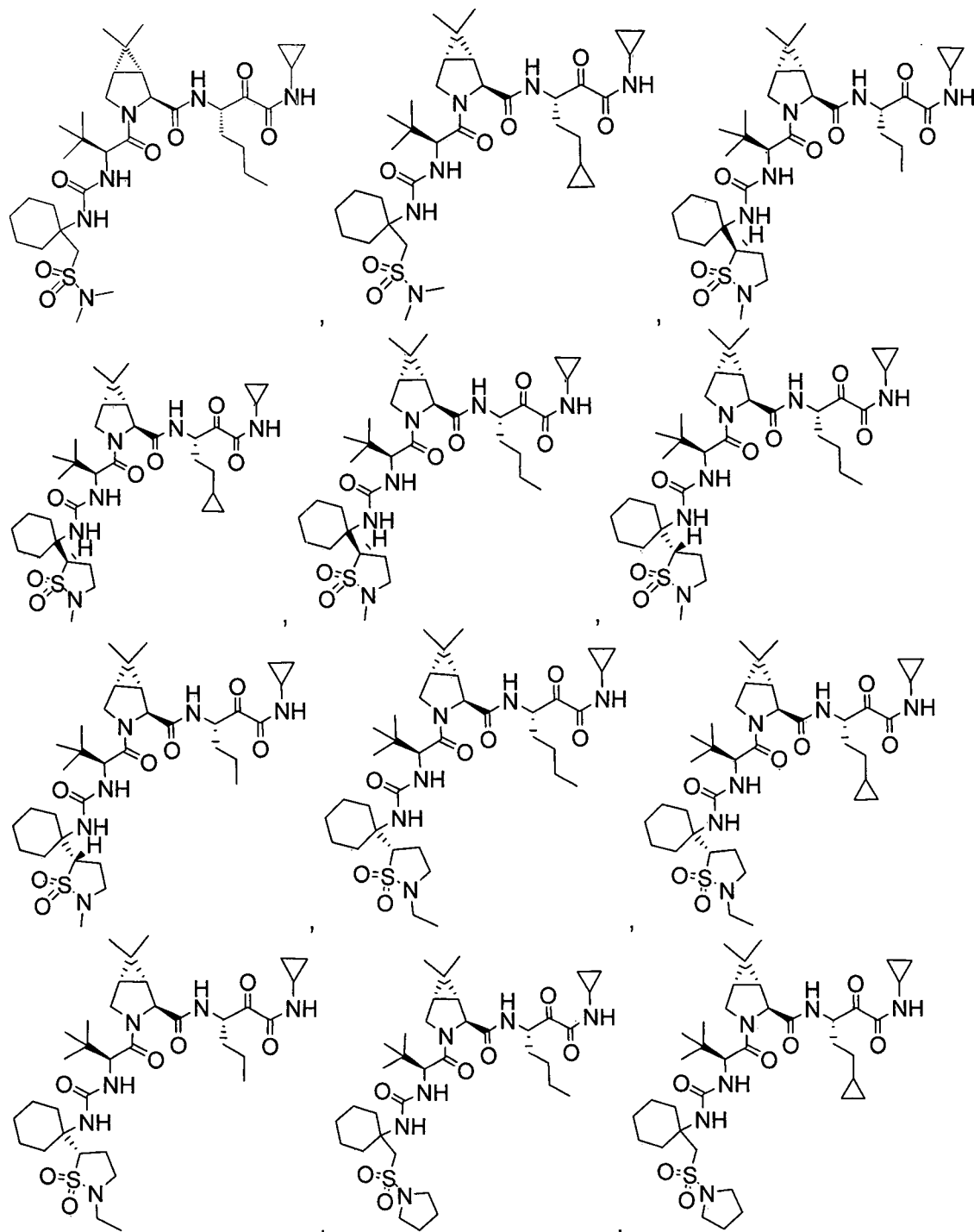
Hay una necesidad de métodos para la modulación de la actividad de serina proteasas, en particular, la serina proteasa de HCV NS3/NS4a, empleando los compuestos que se proveen en esta invención.

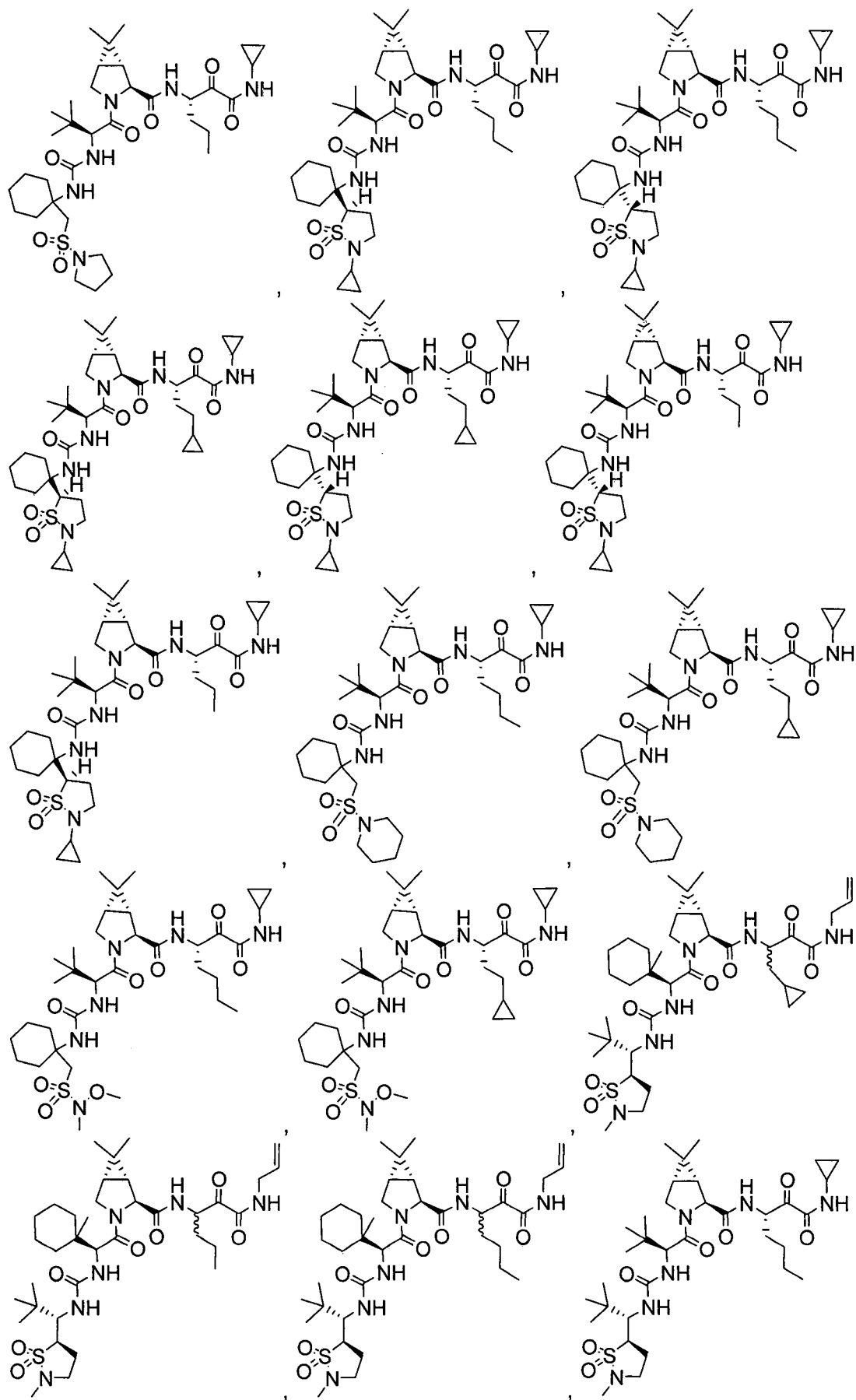
Existe la necesidad de métodos para la modulación del procesamiento del polipéptido de HCV empleando los compuestos que se proveen en esta invención.

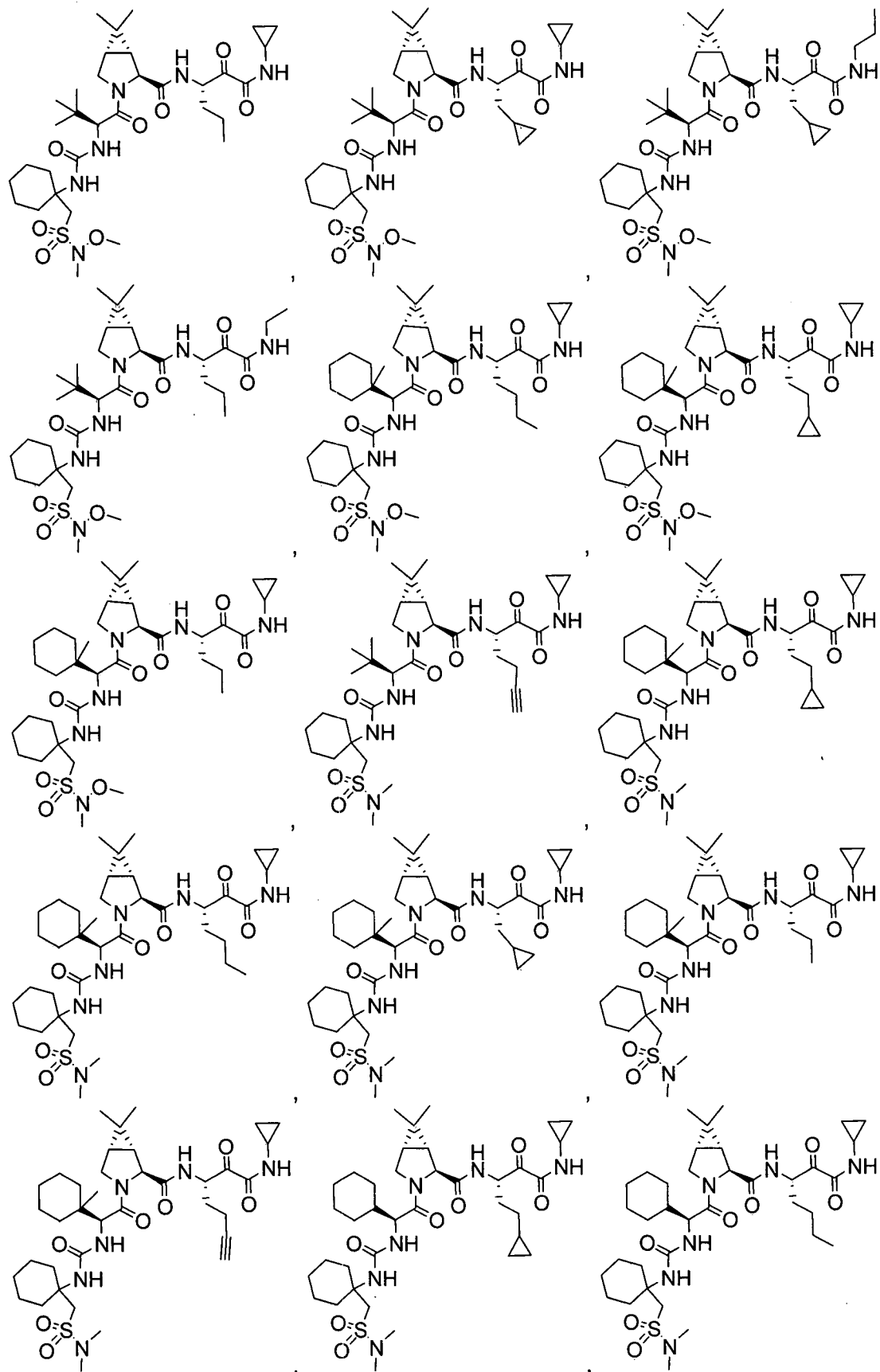
Síntesis de la invención

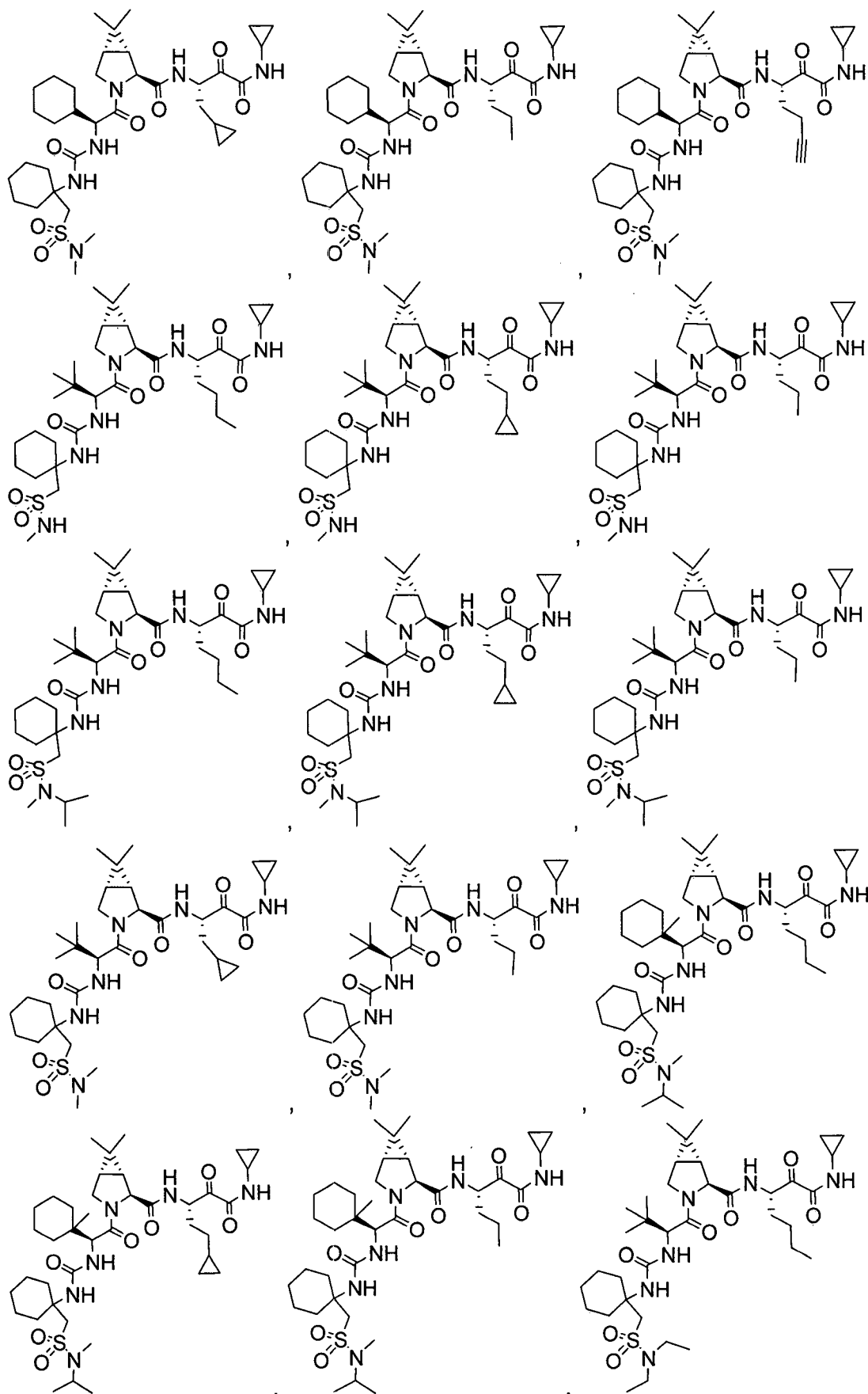
La divulgación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Acta Nro. 11/064.673, presentada el 24 de febrero de 2005 (que se publicó como US 2007/0042968 el 22 de febrero de 2007) se incorpora en la presente solicitud a modo de referencia en su totalidad.

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee nuevos compuestos como inhibidores de la proteasa de HCV; composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos; métodos para la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos; métodos para el tratamiento o la prevención de HCV, o la mejoría de uno o más de los síntomas de la hepatitis C, usando uno o más de dichos compuestos o una o más de dichas formulaciones; y métodos para la modulación de la interacción de un polipéptido de HCV con proteasa de HCV, usando uno o más de dichos compuestos o una o más de dichas formulaciones. La presente invención divulga compuestos, al igual que sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos o ésteres de dichos compuestos, donde dichos compuestos se seleccionan de los compuestos de las estructuras que se citan a continuación:

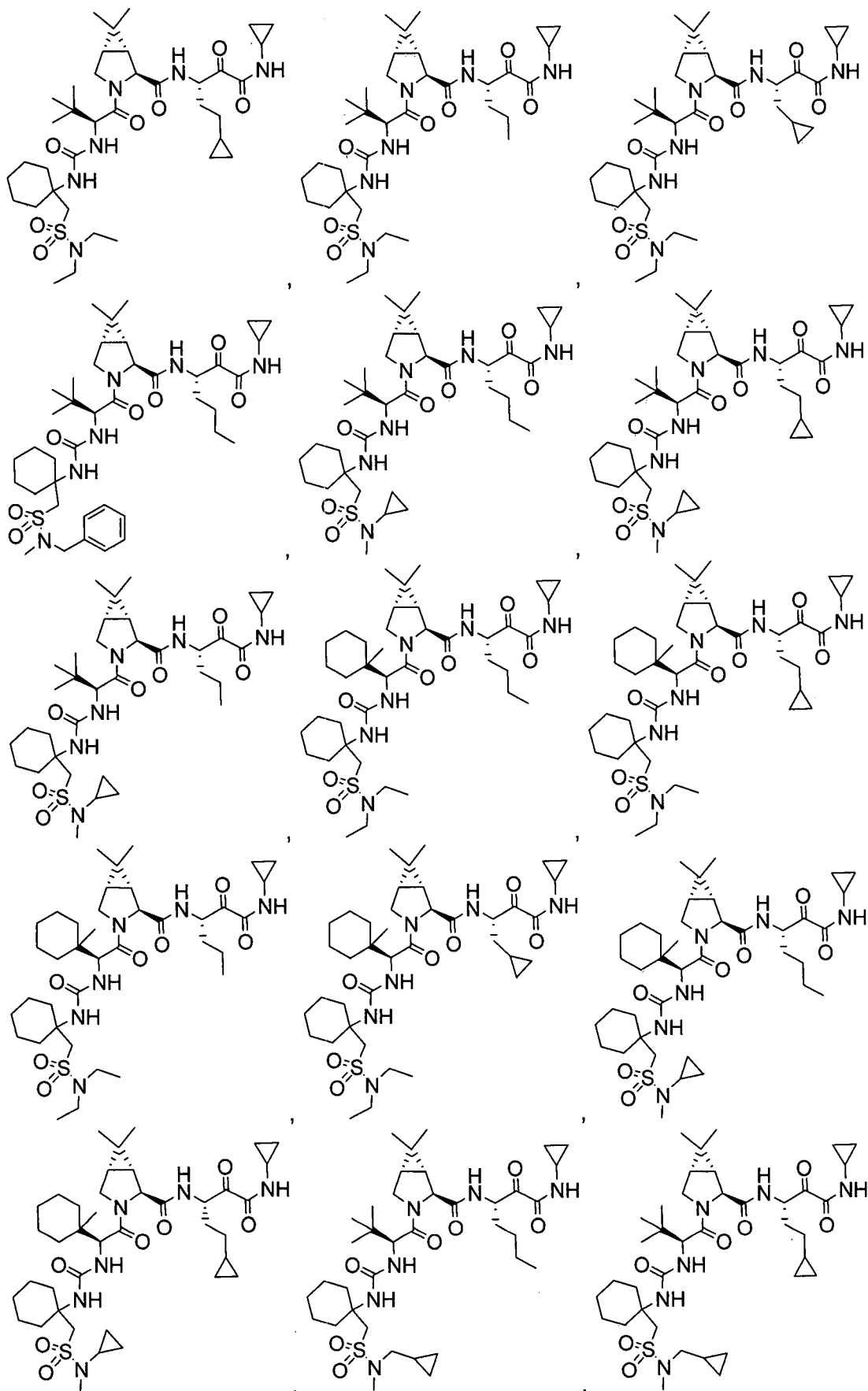


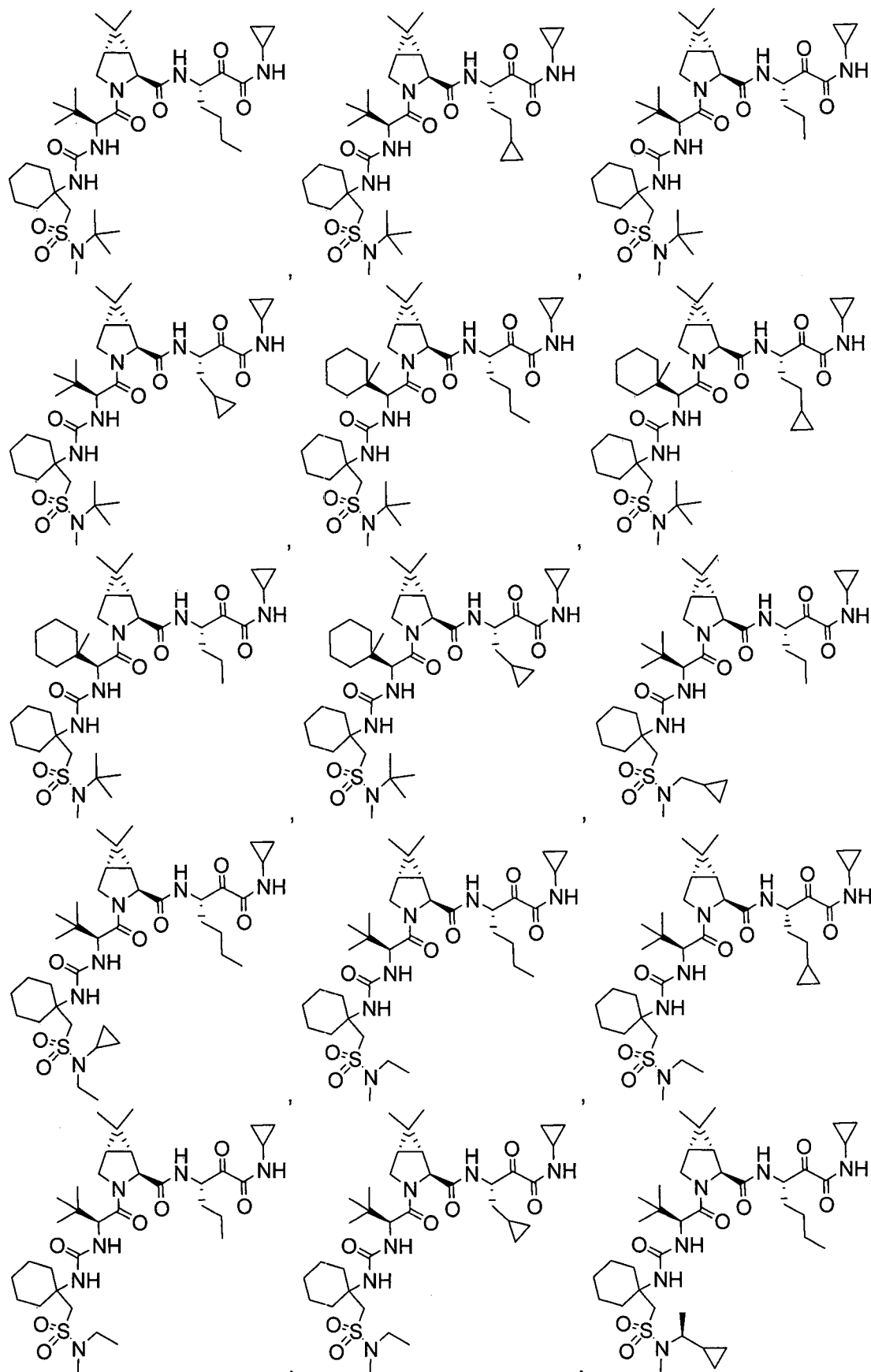




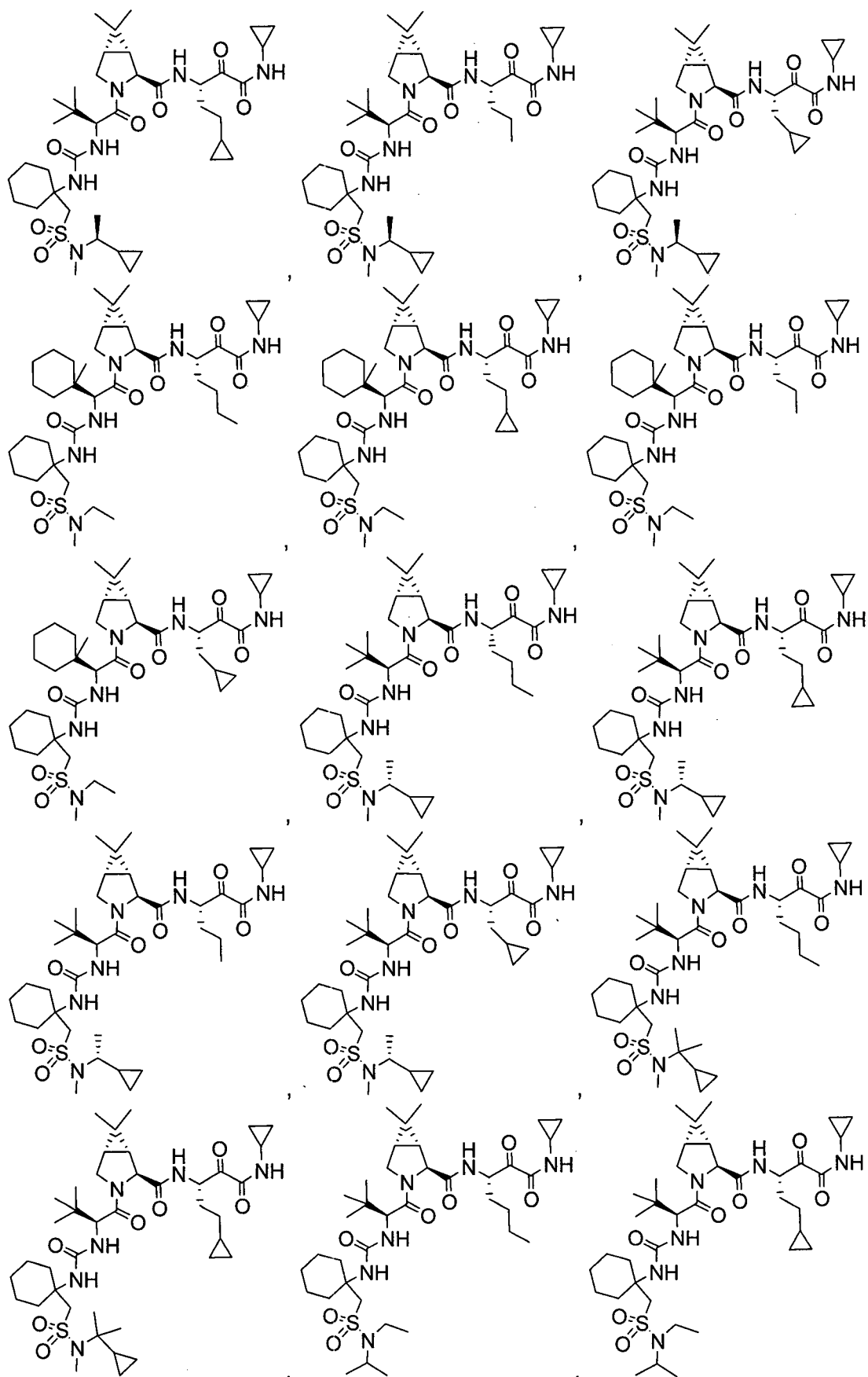


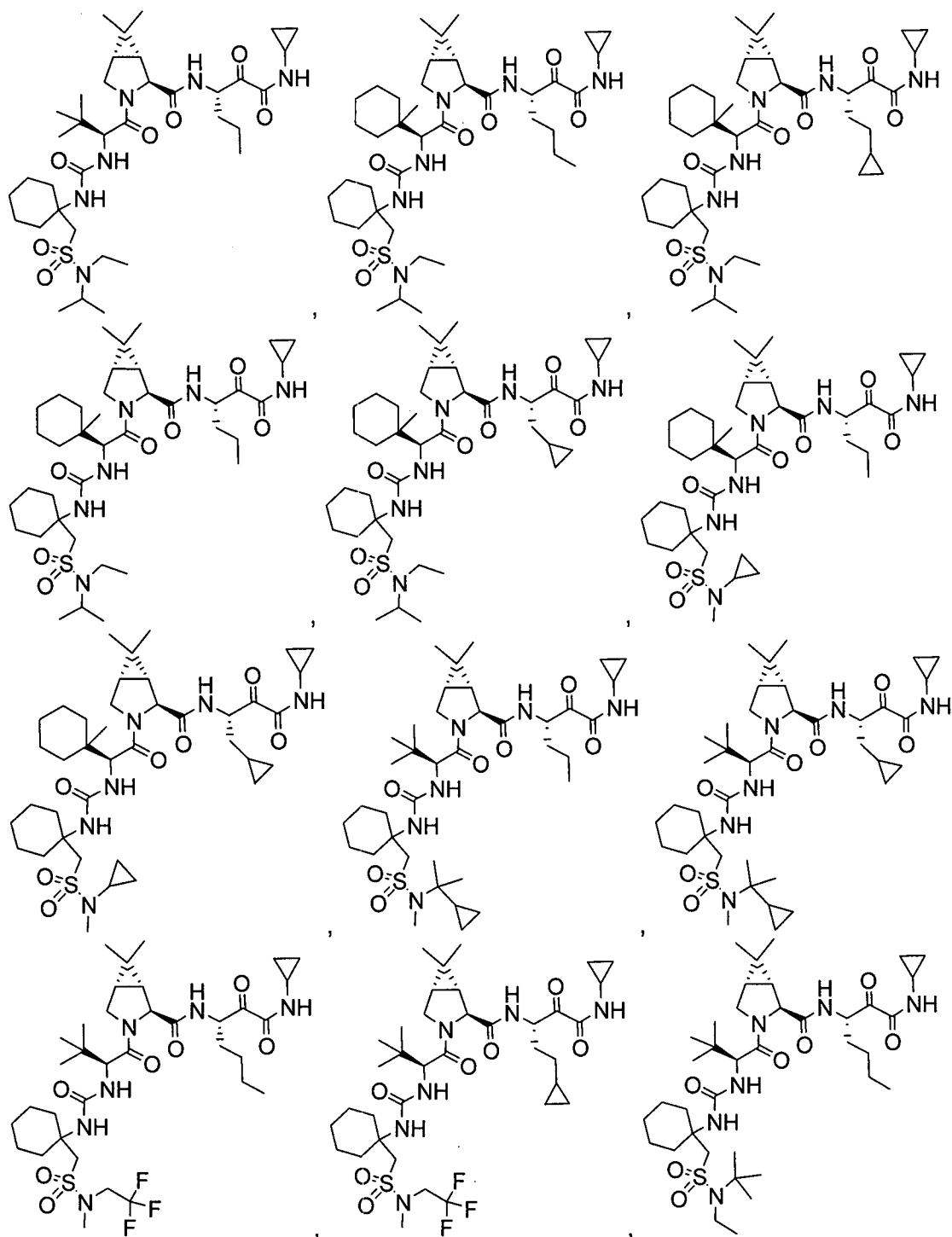
133



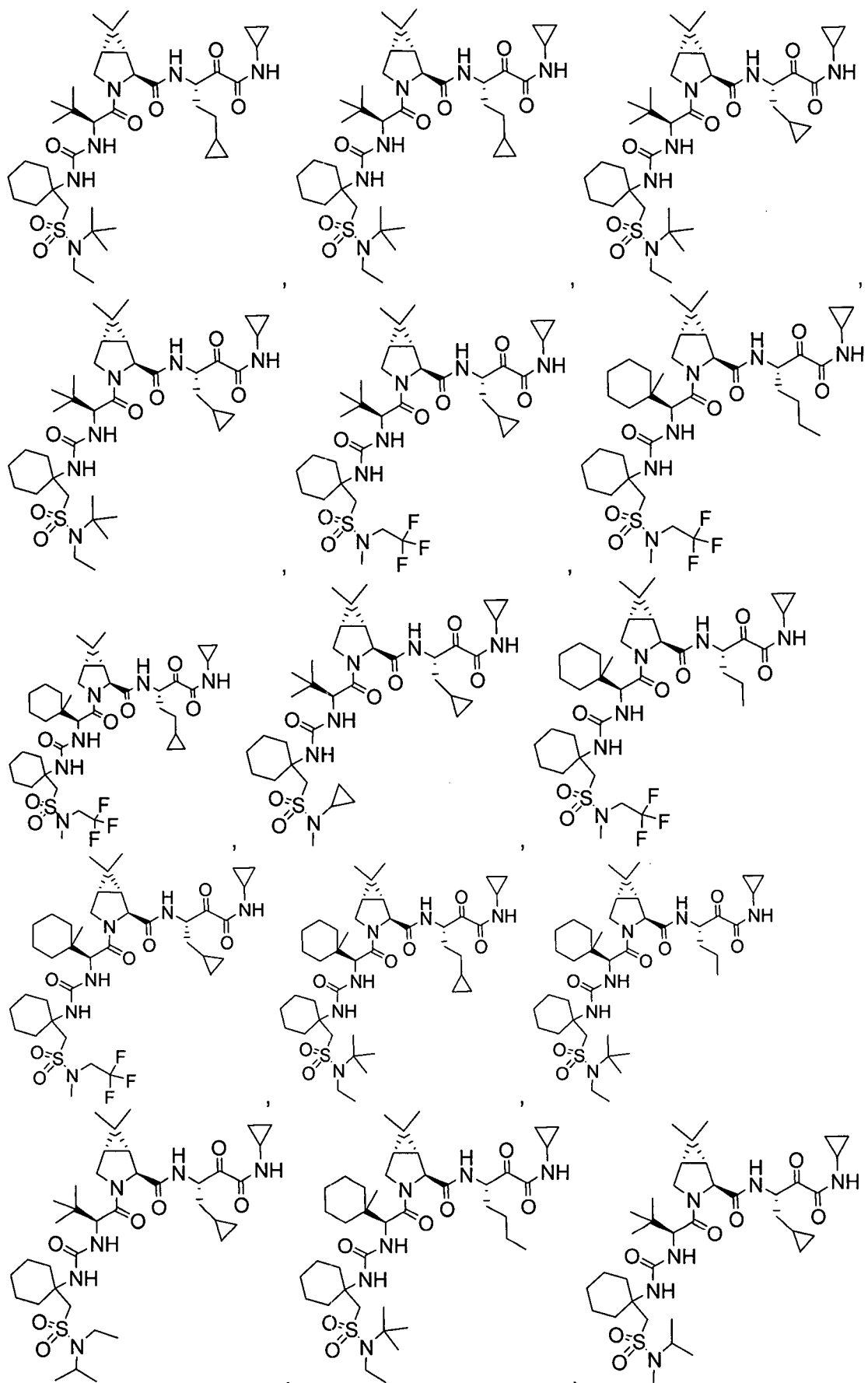


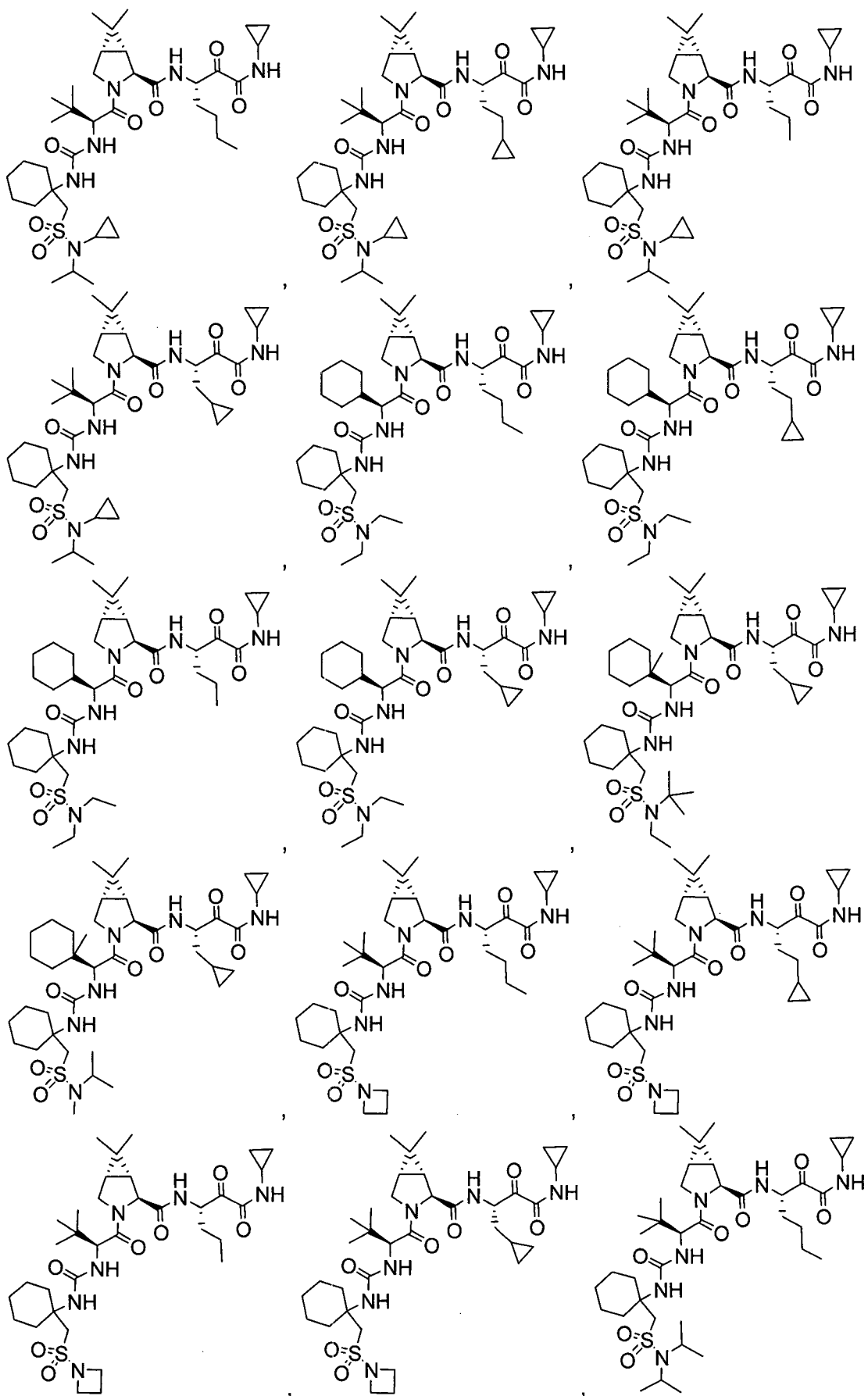
130

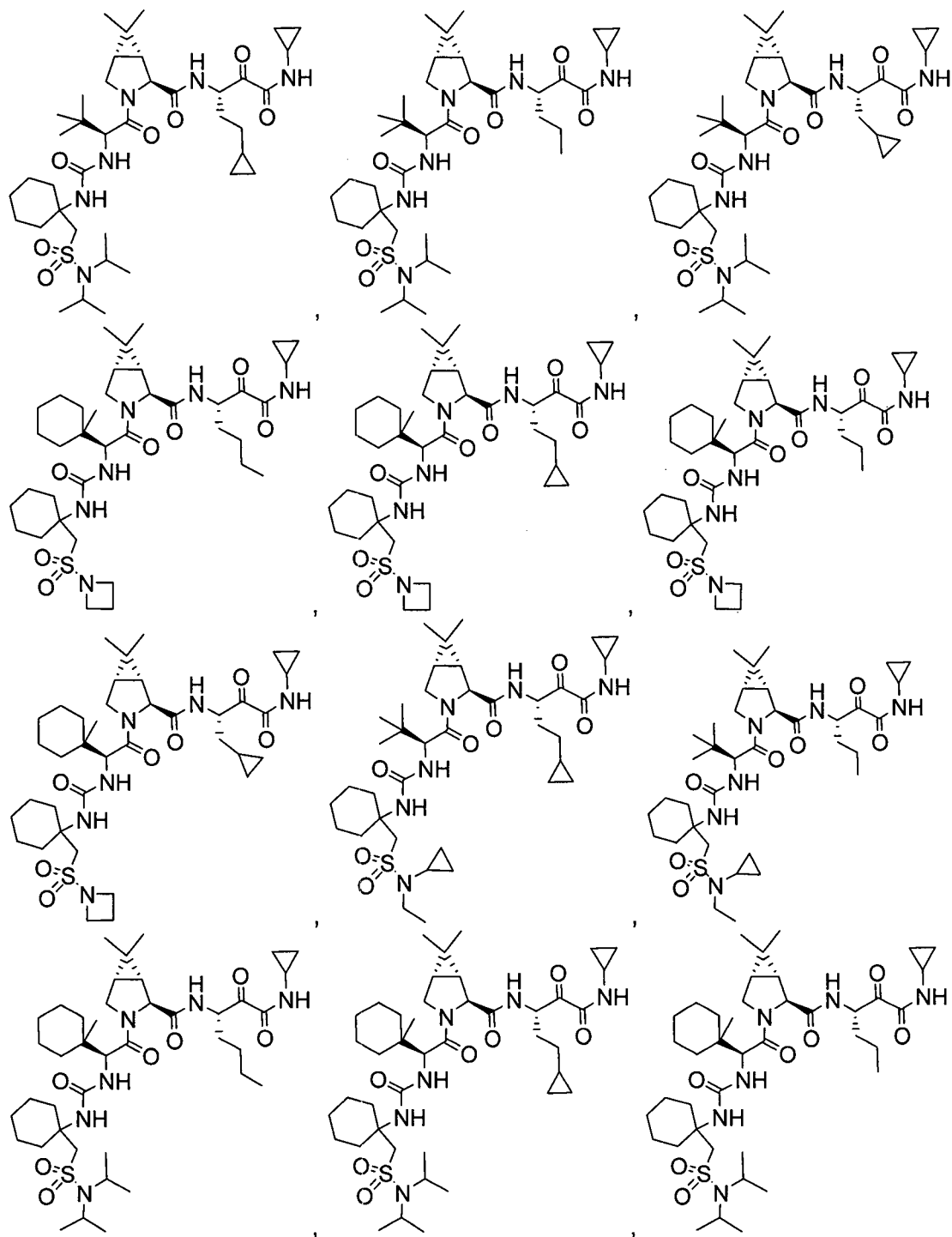




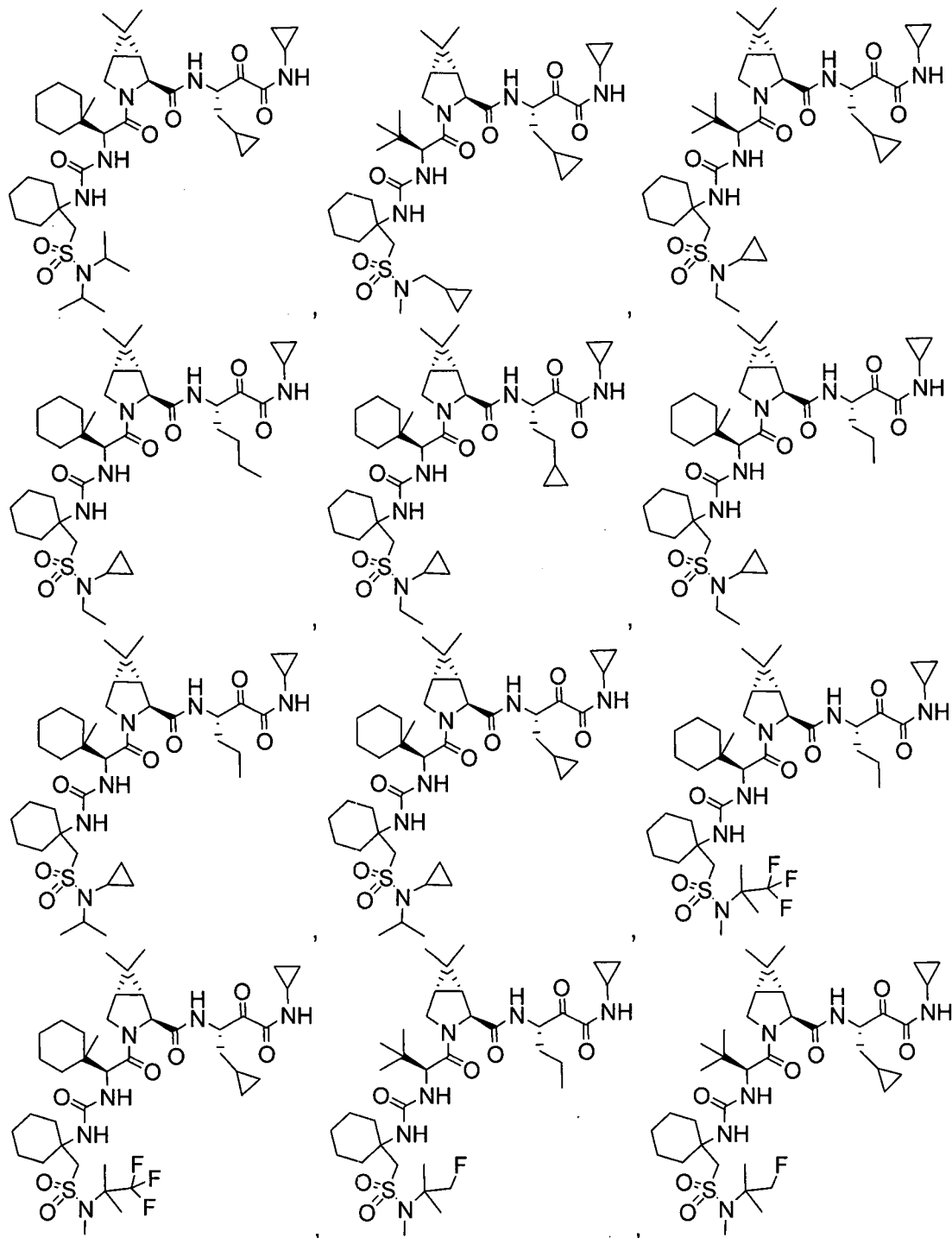
B7



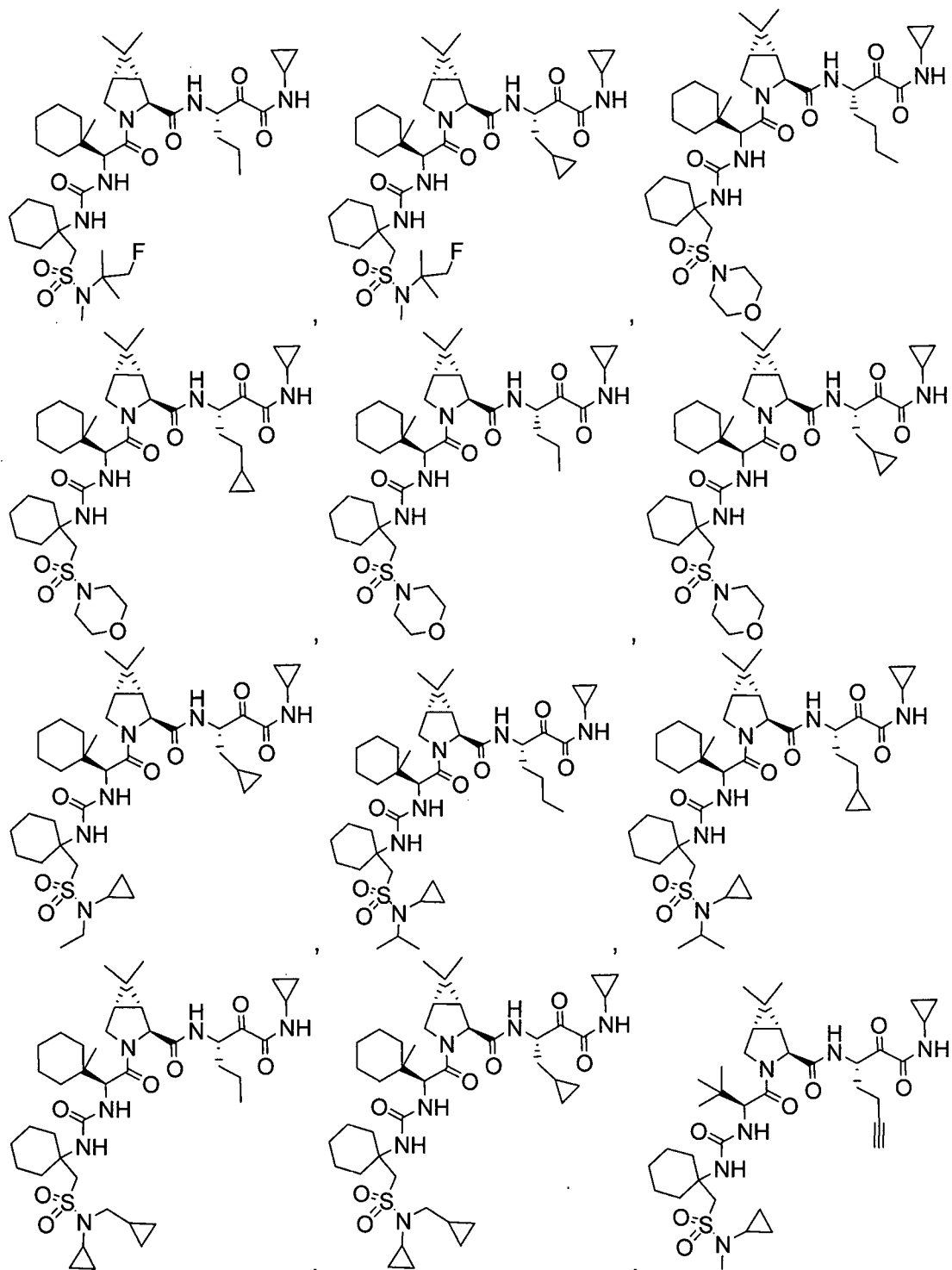


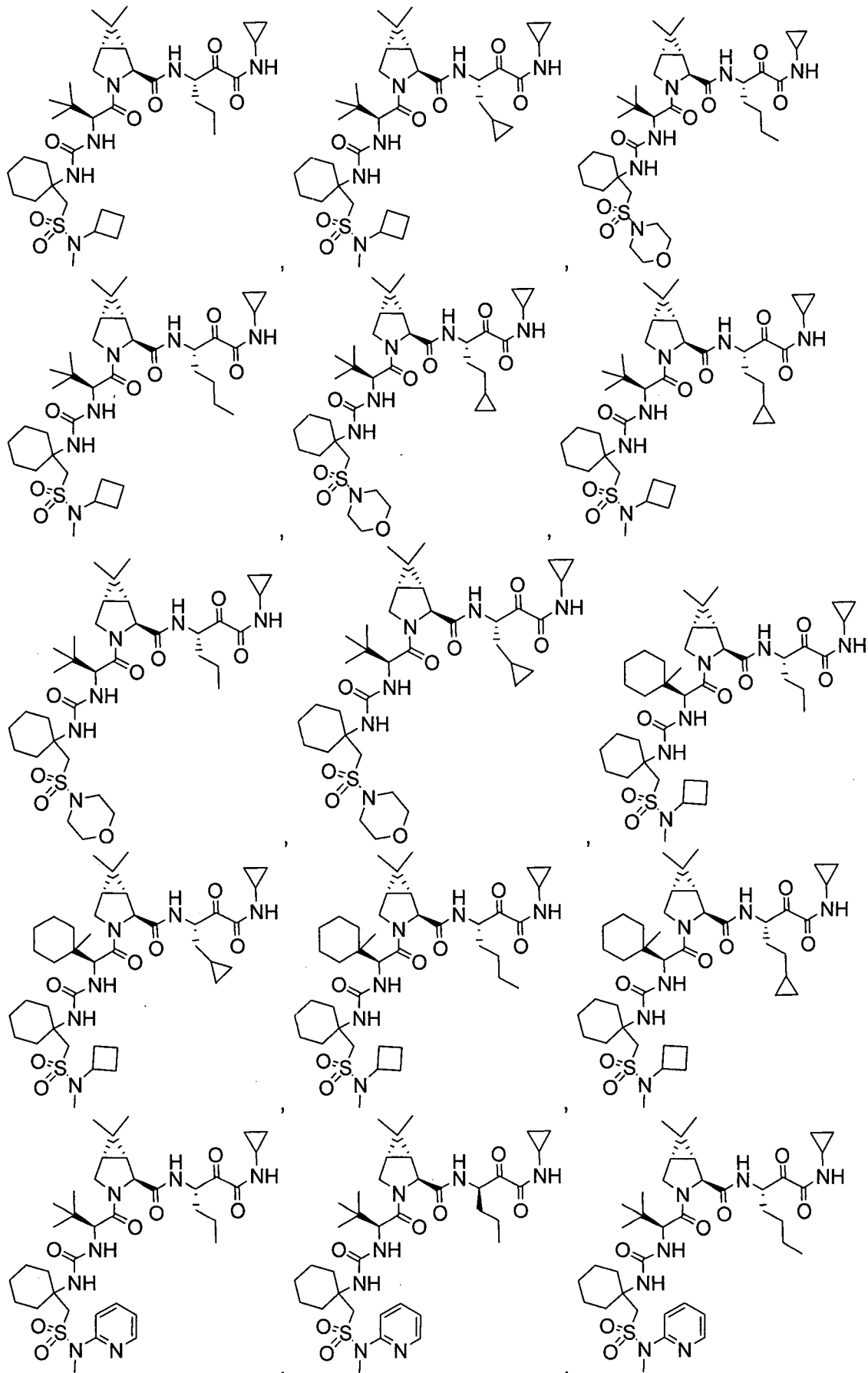


40

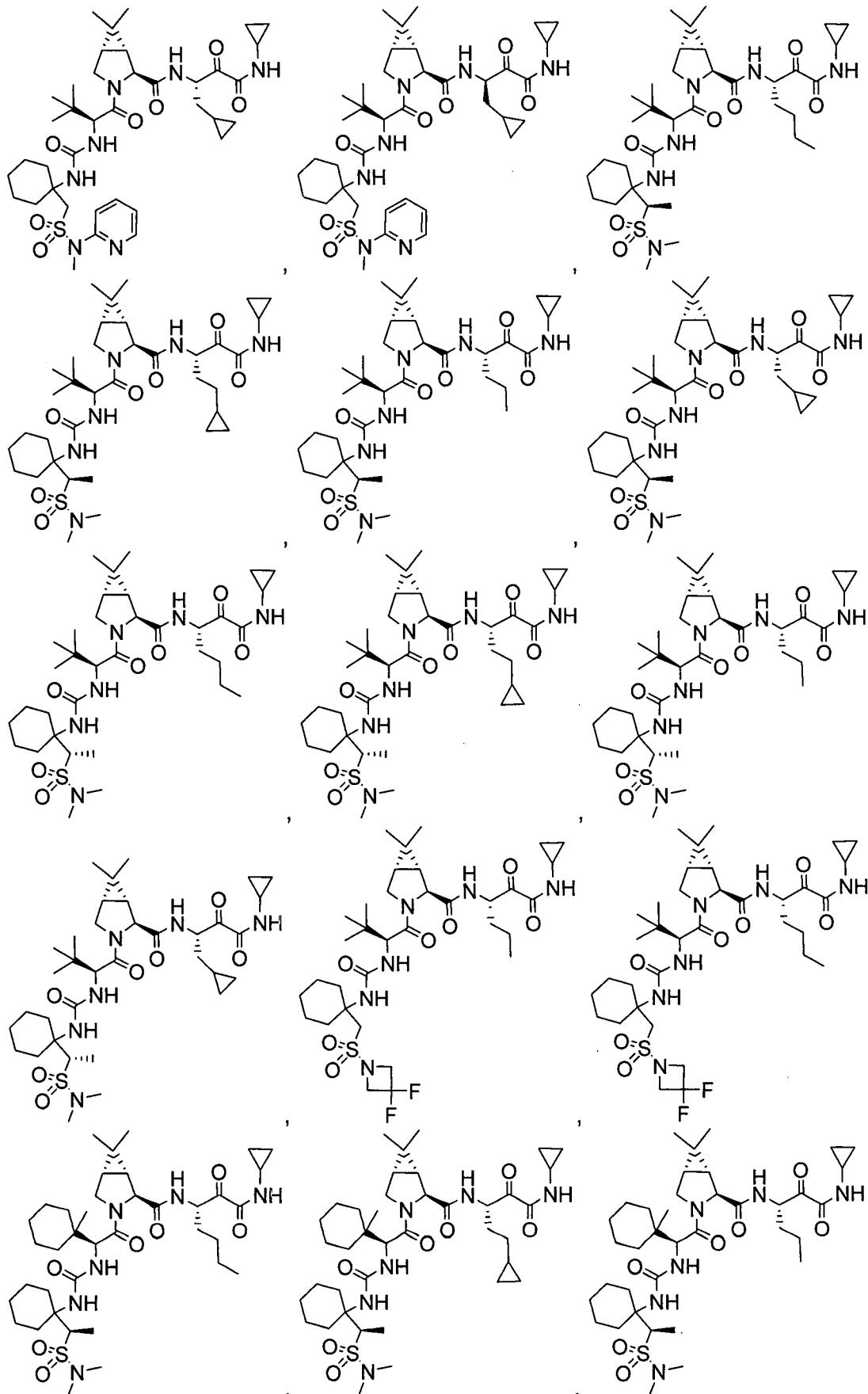


1141

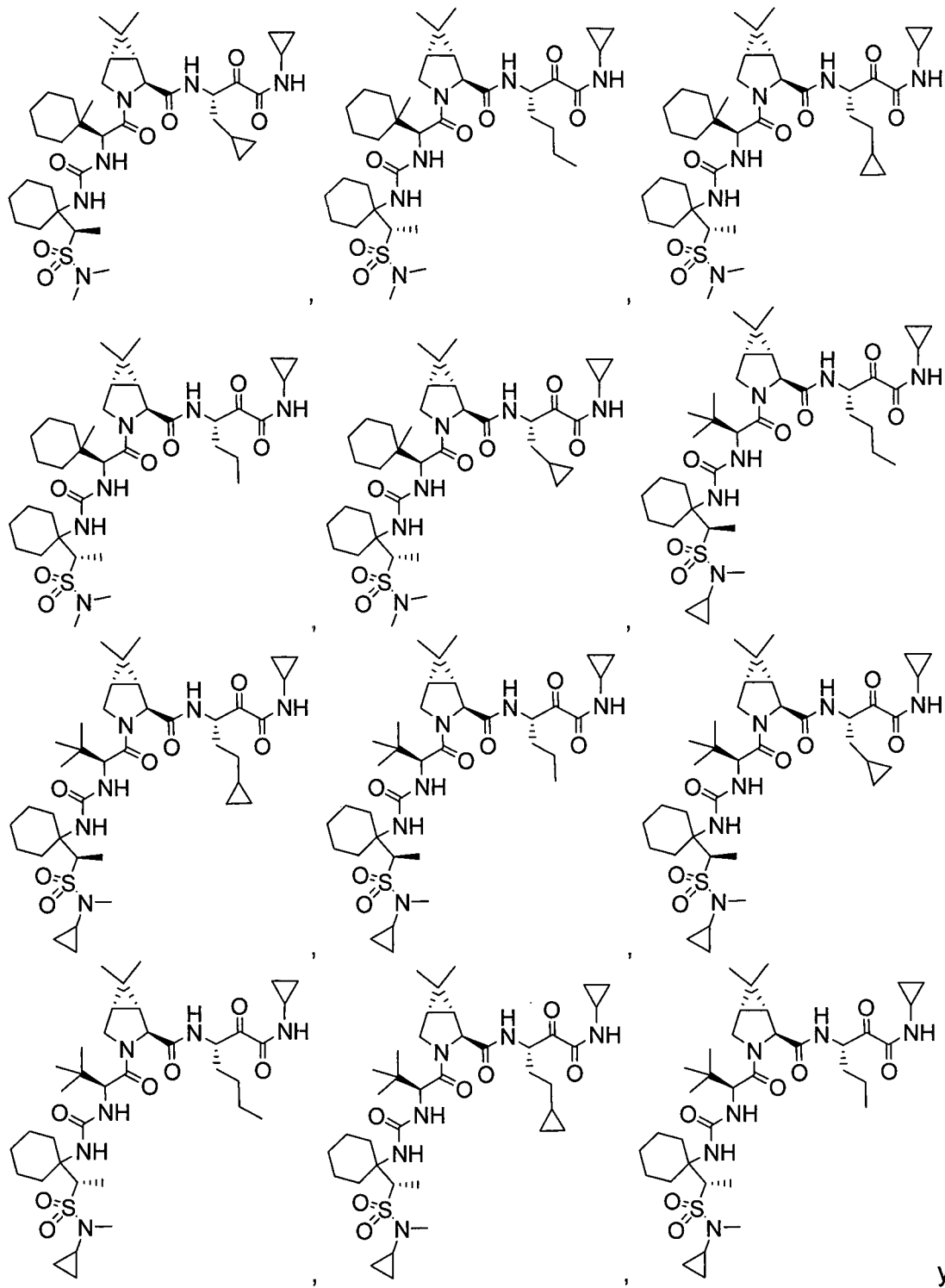




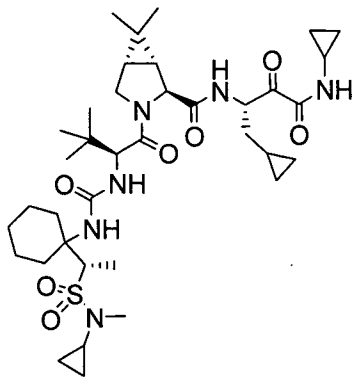
149



1474



128



Descripción detallada

Una realización de la invención divulga compuestos citados anteriormente y expuestos más adelante en la Tabla 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico, un solvato o éster de dichos compuestos.

De acuerdo con lo empleado anteriormente y a lo largo de esta divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

“Paciente” incluye seres humanos y animales.

“Mamífero” significa seres humanos y otros animales mamíferos.

El término “aislado” o “en forma aislada”, para un compuesto, se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de ser aislado de un proceso de síntesis o de una fuente natural, o sus combinaciones. El término “purificado” o “en forma purificada” para un compuesto, se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de ser obtenido de un proceso de purificación o de procesos descritos en esta solicitud o bien conocidos por el experto en el arte, en suficiente pureza como para ser caracterizado por medio de técnicas analíticas convencionales descritas en esta solicitud o bien conocidas por el experto en el arte.

Además, debe observarse que se da por sentado que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, en los esquemas, ejemplos y en las Tablas de la presente solicitud tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

El término “uno o más” o “por lo menos uno”, cuando se indica la cantidad de sustituyentes, compuestos, agentes de combinación y similares, se refiere a por lo menos uno y hasta el número máximo de sustituyentes, compuestos, agentes de combinación y similares química y físicamente permisibles, presentes o agregados, de acuerdo con el contexto. Dichas técnicas y dicho conocimiento son conocidos por el experto en el arte.

Como se utiliza en la presente solicitud, el término “composición” tiene la intención de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades establecidas, y además, cualquier producto que se origine, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades establecidas.

En la presente solicitud también se contemplan las prodrogas y solvatos de los compuestos de la invención. El término “prodroga”, según se emplea en la presente solicitud, denota un compuesto que es un precursor de la droga que, cuando se administra a un sujeto, sufre una conversión química a través de procesos metabólicos o químicos para lograr un compuesto de la Fórmula I o una sal o un solvato de dicho compuesto. Se provee un análisis acerca de prodrogas en la referencia de T. Higuchi y V. Stella: *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987), 14 de la *A.C.S. Symposium Series*, y en la referencia titulada: *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987), Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambas incorporadas a la presente solicitud a modo de referencia.

“Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra diferentes grados de enlace iónico y covalente, que incluyen enlace de hidrógeno. En ciertas ocasiones, el solvato será aislable, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término “solvato”

abarca tanto los solvatos en fase de solución como los solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato donde la molécula de solvente es H_2O .

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se usan para describir una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención, eficaz en la inhibición de la serina proteasa de HCV NS3/NS4a, y en consecuencia, que produce el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales, que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la presente invención en la presente solicitud se entiende que incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal" o "sales", según se emplea en la presente solicitud, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, al igual que sales alcalinas formadas con bases inorgánicas u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, por ejemplo, sin limitación, una piridina o un imidazol, como un resto ácido, por ejemplo, sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwiteriones ("sales internas"), y estos se incluyen dentro del término "sal" o "sales" según se utiliza en la presente solicitud. Se prefieren las sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), si bien otras sales también son útiles. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la presente invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como aquel en el cual la sal se precipita, o en un medio acuoso, seguida de la liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos,

140

alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que generalmente se consideran apropiados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son descritos, por ejemplo, por P. Stahl y col., Camille G. (eds.): *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use* (2002), Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col.: *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977), 66 (1) 1-19; P. Gould: *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33; 201-217; Anderson y col.: *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio de Internet). Estas divulgaciones se incorporan aquí a modo de referencia.

Los ejemplos de sales alcalinas incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitclohexilaminas, t-butilaminas; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se entiende que todas dichas sales de ácidos y sales de bases son sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención, y todas las

sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes, para los fines de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos abarcan los siguientes grupos: (1) ésteres de ácidos carboxílicos obtenidos por medio de la esterificación de los grupos hidroxilo, en donde el resto no carbonilo de la porción ácido carboxílico de la agrupación éster se selecciona de alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} o amino); (2) ésteres de sulfonatos, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonatos; y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfatos. Los ésteres de fosfatos pueden ser adicionalmente esterificados, por ejemplo, por un alcohol C_{1-20} o derivado reactivo de éste, o por un 2,3-di-acilo(C_{6-24}) glicerol.

Los compuestos de la presente invención, y sales, solvatos, ésteres y prodrogas de dichos compuestos, pueden presentarse en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o un imino éter). Todas dichas formas tautoméricas se contemplan en esta solicitud como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluso, aquellos de las sales, los solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos, al igual que de las sales y los solvatos de los prodrogas), tales como aquellos que pueden presentarse debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden presentarse aun en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropoisómeros y formas diastereoméricas, se consideran dentro del alcance de la presente invención, al igual que los isómeros

de posición (por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos, o con todos los otros estereoisómeros, o con otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R según lo definido por las Recomendaciones *IUPAC* 1974. Se entiende que el uso de los términos "sal", "solvato", "prodroga" y similares se aplica igualmente a la sal, el solvato y la prodroga de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

Las formas polimórficas de los compuestos de la presente invención, y de sus sales, solvatos, ésteres y prodrogas, tienen la intención de incluirse en la presente invención.

Debe entenderse que la utilidad de los compuestos de la presente invención para las aplicaciones terapéuticas divulgadas en esta solicitud es aplicable a cada compuesto en sí mismo, o a la combinación o las combinaciones de uno o más compuestos, como se ilustra, por ejemplo, en el párrafo inmediatamente a continuación. Se aplica el mismo presupuesto a las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto o dichos compuestos, y a los métodos de tratamiento que involucran dicho compuesto o dichos compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de la proteasa de HCV, cada compuesto, en sí mismo o combinado con uno o más compuestos seleccionados de los compuestos de la invención citados con anterioridad. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como HCV, HIV (sida: síndrome de inmunodeficiencia

m

adquirida) y trastornos relacionados, al igual que para la modulación de la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), la prevención del HCV, o la mejoría de uno o más de los síntomas de la hepatitis C.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con la proteasa de HCV; por ejemplo, el método comprende el contacto íntimo de un compuesto de la presente invención y un portador aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización, esta invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención o los compuestos de la invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas, en general, comprenden además por lo menos un portador, diluyente o excipiente aceptable para uso farmacéutico (denominados colectivamente en esta solicitud, materiales portadores). Debido a su actividad inhibitoria de HCV, dichas composiciones farmacéuticas poseen utilidad en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados.

Aun en otra realización, la presente invención divulga métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, como ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los ingredientes activos generalmente serán administrados en mezcla con materiales portadores adecuados, seleccionados apropiadamente con respecto a la forma de administración propuesta, es decir, comprimidos orales, cápsulas (rellenas con sólido, rellenas con semisólido o rellenas con líquido), polvos para reconstitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y consecuentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente de droga activa puede combinarse con

cualquier portador oral inerte aceptable para uso farmacéutico, no tóxico, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desea o es necesario, pueden incorporarse también en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes o agentes colorantes adecuados. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos por desde alrededor de 5 hasta alrededor de 95 por ciento de composición de la invención.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma de acacia, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes pueden mencionarse, para el uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma de guar y similares.

Cuando sea apropiado, pueden incluirse también agentes edulcorantes y saborizantes y conservantes. Algunos de los términos observados con anterioridad, a decir, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se describen a continuación en más detalle.

Asimismo, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida a fin de proporcionar la liberación controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o ingredientes activos, de manera de optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad inhibitoria de HCV y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas, que contienen capas de matrices poliméricas de liberación controlada o de diversas velocidades de desintegración, impregnadas con los componentes activos y moldeadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas encapsuladas o impregnadas.

Las preparaciones en forma líquida comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones. Pueden mencionarse, como ejemplos, las soluciones acuosas o de agua-propilenglicol para inyección parenteral, o la adición de edulcorantes y opacantes, para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida además pueden comprender soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden comprender soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden presentarse en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, manteca de cacao, y se dispersa allí de manera homogénea el ingrediente activo, mediante la agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo, solidificar.

Además se contemplan las preparaciones en forma sólida que tienen la intención de ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden suministrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles o emulsiones, y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito, como son convencionales en el arte para este propósito.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral, intravenosa, intranasal o subcutánea.

Los compuestos de la invención pueden comprender también preparaciones que se presentan en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado, que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación generalmente puede variar o ajustarse desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 1000 mg; preferentemente, desde alrededor de 1,0 mg hasta alrededor de 950 mg; más preferentemente, desde alrededor de 1,0 mg hasta alrededor de 500 mg, y habitualmente, desde alrededor de 1 hasta alrededor de 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variarse de acuerdo con la edad, el sexo, el peso del paciente y la gravedad de la afección tratada. Dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en el arte.

En general, la forma de dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos puede administrarse una o dos veces por día. La cantidad y frecuencia de la administración serán reguladas conforme al juicio del médico a cargo. Un régimen de dosificación diaria recomendado generalmente para administración oral puede variar desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día, en dosis únicas o divididas.

A continuación se describen algunos términos útiles.

Cápsula. Se refiere a un recipiente especial o espacio envoltorio hecho de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo o gelatinas desnaturalizadas o almidón, para sostener o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de cubierta dura típicamente están hechas de combinaciones de hueso de relativamente alta concentración de gel y gelatinas de piel de cerdo. La

cápsula en sí misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificantes y conservantes.

Comprimido. Se refiere a una forma farmacéutica sólida, comprimida o moldeada, que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse mediante la compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por medio de la granulación en húmedo, la granulación en seco o la compactación.

Geles orales. Se refieren a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Polvos para constitución. Se refieren a combinaciones de polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados, que pueden suspenderse en agua o jugos.

Diluyente. Se refiere a sustancias que habitualmente forman la mayor porción de la composición o forma farmacéutica. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total; preferentemente, de alrededor de 25 a alrededor de 75%; más preferentemente, de alrededor de 30 a alrededor de 60% en peso, aun más preferentemente, de alrededor de 12 a alrededor de 60%.

Desintegrantes. Se refieren a materiales agregados a la composición a fin de ayudar a su separación (desintegración) y a la liberación de los medicamentos. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como almidón de carboximetilo sódico; gomas naturales y sintéticas, tales como goma de algarrobilla, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de

sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas, tales como croscarmelosa sódica; alginatos, tales como ácido algínico y alginato sódico; arcillas, tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, más preferentemente, de alrededor de 4 a alrededor de 10% en peso.

Aglutinantes. Se refieren a sustancias que unen o “pegan” polvos y los tornan cohesivos mediante la formación de gránulos, para servir de “adhesivo” en la formulación. Los aglutinantes agregan intensidad cohesiva, ya presente en el diluyente o agente de volumen. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas naturales tales como goma de acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas, tales como ácido algínico, alginato sódico y alginato cálcico de amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa de sodio; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de aluminio magnésico. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% en peso de la composición; más preferentemente, de alrededor de 3 a alrededor de 10% en peso; aun más preferentemente, de alrededor de 3 a alrededor de 6% en peso.

Lubricante. Se refiere a una sustancia agregada a la forma farmacéutica, a fin de permitir que el comprimido, los gránulos, etc., luego de su compresión, sean liberados desde el molde o la matriz, mediante la reducción de la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados comprenden estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'-l-leucina. Los lubricantes habitualmente se agregan en la

última etapa antes de la compresión, ya que deben presentarse sobre las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa. La cantidad de lubricante en la composición puede variar desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 5% en peso de la composición; preferentemente, desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 2%; más preferentemente, desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 1,5% en peso.

Deslizantes. Son materiales que evitan la coagulación y mejoran las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo es suave y uniforme. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total; preferentemente, de alrededor de 0,5 a alrededor de 2% en peso.

Agentes colorantes. Son excipientes que proveen coloración a la composición o a la forma farmacéutica. Dichos excipientes pueden incluir tinturas de grado alimenticio y tinturas de grado alimenticio adsorbidas por un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición; preferentemente, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1%.

Biodisponibilidad. Se refiere a la velocidad y el alcance a los cuales el ingrediente de droga activo o el resto terapéutico son absorbidos por la circulación sistémica desde una forma farmacéutica administrada, en comparación con un estándar o control.

Los métodos convencionales para la preparación de comprimidos son conocidos. Dichos métodos incluyen métodos en seco, tales como la compresión directa y la compresión de granulación producida por la compactación; o métodos en húmedo u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para

la elaboración de otras formas de administración, tales como cápsulas, supositorios y similares, son también conocidos.

Otra realización de la invención divulga el uso de los compuestos o de las composiciones farmacéuticas de la invención descritos con anterioridad, para el tratamiento de enfermedades tales como la hepatitis C y similares. El método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica de la invención a un paciente que sufre de dicha enfermedad o dichas enfermedades, y que necesita dicho tratamiento.

Aun en otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de HCV en seres humanos, en modo de monoterapia o en modo de una terapia de combinación (por ejemplo, combinación doble, combinación triple, etc.), tal como en combinación con agentes antivirales o inmunomoduladores. Ejemplos de dichos agentes antivirales o inmunomoduladores incluyen ribavirina (de Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) y LevovirinTM (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406TM (de Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803TM (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), HeptazymeTM (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497TM (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), ThymosinTM (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), MaxamineTM (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato mofetil (de Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferón (tal como interferón-alfa, conjugados de PEG-interferón alfa) y similares. Los "conjugados de PEG-interferón alfa" son moléculas de interferón alfa covalentemente unidas a una molécula de PEG. Los conjugados de PEG-interferón alfa ilustrativos comprenden interferón alfa-2a (RoferonTM, de Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por

109

ejemplo, como se comercializa con la denominación comercial PegasysTM); interferón alfa-2b (IntronTM, de Schering-Plough Corporation), en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, como se comercializa con la denominación comercial PEG-IntronTM), interferón alfa-2c (Berofor AlphaTM, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o interferón de consenso, definido por la determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa naturales (InfergenTM, de Amgen, Thousand Oaks, California).

Como se establece con anterioridad, la invención contempla tautómeros, rotámeros, enantiómeros, y además, otros estereoisómeros de los compuestos de la invención. En consecuencia, como será apreciado por el experto en el arte, algunos de los compuestos de la invención pueden presentarse en formas isómeras adecuadas. Dichas variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención.

Otra realización de la invención divulga un método para la elaboración de los compuestos revelados en esta solicitud. Los compuestos pueden prepararse mediante varias técnicas conocidas en el arte. Los procedimientos ilustrativos se reseñan en los siguientes esquemas de reacción. Las ilustraciones no deben ser interpretadas como un límite al alcance de la invención, que es definido en las reivindicaciones adjuntas. Serán evidentes para los expertos en el arte las vías mecánicas alternativas y las estructuras análogas.

Debe entenderse que si bien los esquemas ilustrativos que siguen describen la preparación de algunos compuestos representativos de la invención, la sustitución adecuada de cualquiera de los aminoácidos naturales y no naturales producirá la formación de los compuestos deseados sobre la base de dicha sustitución. Dichas variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención.

Para los procedimientos que se describen a continuación, se usan las siguientes abreviaturas.

THF: Tetrahidrofurano.

DMF: N,N-Dimetilformamida.

EtOAc: Acetato de etilo.

DCM: Diclorometano.

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato.

MeOH: Metanol.

TLC: Cromatografía de capa delgada.

pH: Porcentaje de hidrógeno.

Sat.: Saturado.

n-BuLi: n-Butil litio.

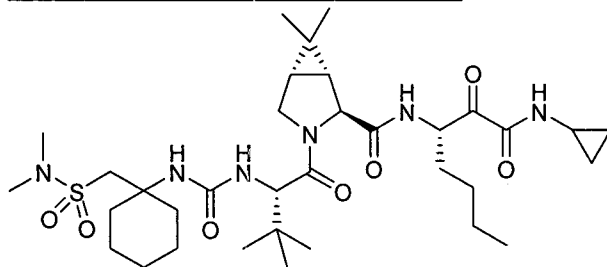
TA: Temperatura ambiente.

DPPA: Difenilfosforil azida.

Esquemas generales para la preparación de compuestos blanco.

Los compuestos de la presente invención se sintetizaron empleando los esquemas generales descritos para la elaboración de los Ejemplos de preparación 1200 y 1261, como se describe a continuación.

Ejemplo de preparación 1200:



Etapas 1:

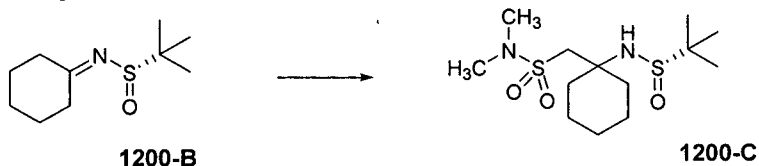


Vb1

Ciclohexilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (1200-B).

Se agregó tetraetóxido de titanio (2 eq., 3,56 ml, d 1,088) a una solución de ciclohexanona (1,2 eq., 1,0 g, 1,05 ml, d 0,947) en 20 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos, se agregó (S)-t-butanossulfonamida (**1200-A**, 1,028 g) en 10 ml de THF, por goteo. La mezcla se calentó hasta 60°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en un volumen equivalente de solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso con rápida agitación, y de inmediato, se filtró a través de celite. La torta filtro se lavó con acetato de etilo (50 ml). Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a la cromatografía en gel de sílice (gradiente: éter/hexanos; 1:9 a 1:1) a fin de lograr el producto **1200-B** (1,3 g; 76%) en forma de un aceite incoloro. El producto se mantuvo en una atmósfera inerte a -20°C.

Etapa 2:



N,N-Dimetil-C-[1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-ciclohexil]-

metanosulfonamida (1200-C). Se agregó n-butil litio (1,3 eq., 8,07 ml de una solución 1,6 M en hexanos), por goteo, a una solución enfriada (-78°C) de N,N-dimetil metanosulfonamida (1,35 eq., 1,65 g) en 100 ml de THF seco, en una atmósfera anhidra. La mezcla se agitó durante 30 min a dicha temperatura, y luego se transfirió por medio de una cánula a una solución de sulfinilimina **1200-B** (2,0 g) en 100 ml de THF seco a -78°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se apagó a -78°C mediante la adición de 20 ml de solución de cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, y luego se fraccionó entre diclorometano

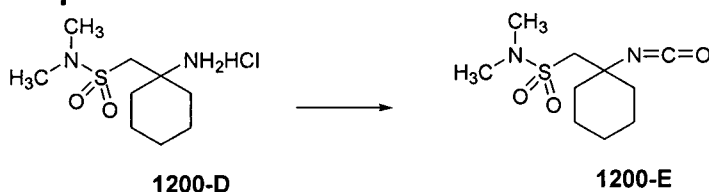
(300 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (300 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a la cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/hexanos, 1:1, a 30% de acetona en diclorometano/hexanos, 1:1) a fin de lograr el producto **1200-C** (1,36 g; 42%) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3:



C-(1-Amino-ciclohexil)-N,N-dimetil-metanosulfonamida, sal clorhídrica (1200-D). La sulfinamida **1200-C** (1,3 g) se disolvió en 40 ml de metanol y se trató con 10 ml de solución de HCl, 4 M, en dioxano. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos hasta el consumo de todo el material inicial, según lo determinado por TLC (20% de acetona en diclorometano/hexanos, 1:1). La mezcla se evaporó hasta sequedad. Se agregó diclorometano (15 ml) a fin de obtener una solución turbia. Con la adición de 100 ml de éter, se formó un precipitado blanco. El producto **1200-D** (1,02 g; 98%) se recuperó mediante la filtración, usando papel filtro Whatman #1.

Etapa 4:

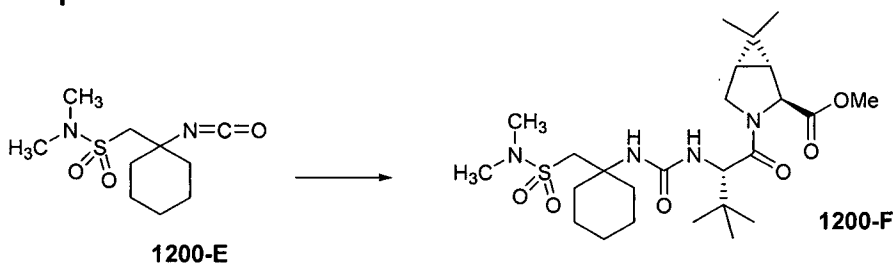


C-(1-Isocianato-ciclohexil)-N,N-dimetil-metanosulfonamida (1200-E):

Una solución de clorhidrato de amina **1200-D** (520 mg) en 40 ml de diclorometano se trató con 20 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, y se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 0°C. La agitación se detuvo, y se

permitió la separación de las capas. Se agregó fosgeno (10 ml de solución al 20% en tolueno) a la capa orgánica (capa inferior), en una porción. La mezcla se agitó vigorosamente de inmediato luego de la adición, durante 10 minutos a 0°C, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con 100 ml de diclorometano, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 50 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso frío y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y se diluyó con 15 ml de tolueno. La solución resultante se concentró a presión reducida, y el producto **1200-E** se mantuvo como una solución 0,2 M.

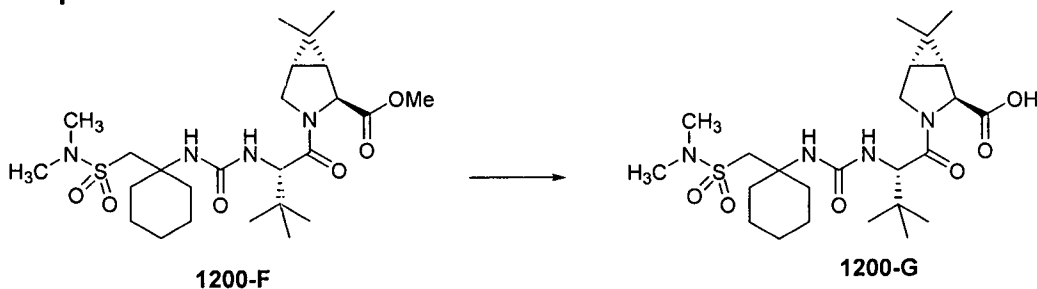
Etapas 5:



Éster metílico de ácido 3-{2-[3-(1-dimetilsulfamoilmetil-ciclohexil)-ureido]-3,3-dimetil-butiril}-6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1200-F). Una solución del clorhidrato de amina P2-P3 descrito previamente, **20.07** (Solicitud de Patente de los Estados Unidos Acta Nro. 11/064.673, Intermediario 20.07) (1,2 eq., 1,0 g) en 30 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C y se trató con N-metilmorfolina (2,5 eq., 0,72 ml, d 0,920). Después de 5 min, se agregó una solución de isocianato **1200-E** (13,0 ml de solución 0,2 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales (temperatura de 0 a 25°C). La mezcla se trató con HCl acuoso, 1 M (50 ml), y el producto se recogió en acetato de etilo (300 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a la

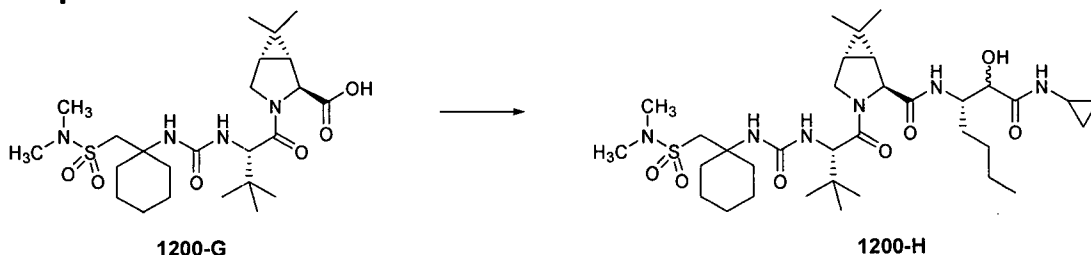
cromatografía en gel de sílice (gradiente: acetona/hexanos, 1:9 a 4:6) a fin de lograr el producto **1200-F** (850 mg; 62%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 6:



Ácido 3-{2-[3-(1-dimetilsulfamoilmetil-ciclohexil)-ureido]-3,3-dimetil-butiril}-6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1200-G). Una solución de éster metílico **1200-F** (840 mg) en 30 ml de una mezcla 2:1 de THF/agua se enfrió hasta 0°C, y se trató con monohidrato de hidróxido de litio (2,5 eq., 166 mg). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se eliminó el baño de enfriamiento. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo de todo el material, según lo determinado por TLC (acetona/hexanos; 3:7). Después de 2 horas, la mezcla se trató con HCl acuoso, 1 M (aproximadamente 50 ml) a fin de tornar la mezcla ácida (pH 2). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida a fin de lograr el producto **1200-G** (815 mg; 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 7:

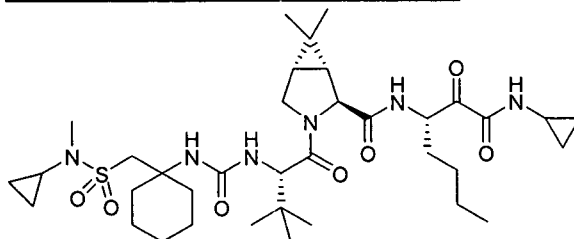


[1-(Ciclopropilcarbamoil-hidroxi-metil)-pentil]-amida de ácido 3-{2-[3-(1-dimetilsulfamoilmetil-ciclohexil)-ureido]-3,3-dimetil-butiril}-6,6-dimetil-3-



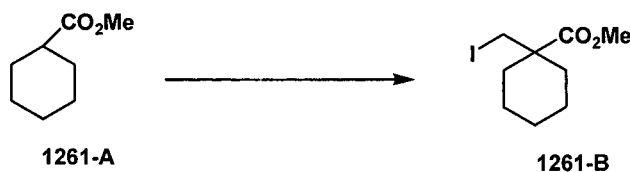
se concentraron en el rotavapor. El residuo se purificó en gel de sílice (columna Biotage 25-S; gradiente: 10 a 50% de acetona en hexanos) a fin de lograr el producto **1200** (330 mg; 98%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de preparación 1261:



(1-Ciclopropilaminooxalil-pentil)-amida de ácido 3-[2-(3-{1-[(ciclopropil-metil-sulfamoil)-metil]-ciclohexil}-ureido)-3,3-dimetil-butiril]-6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1261).

Etapas 1:

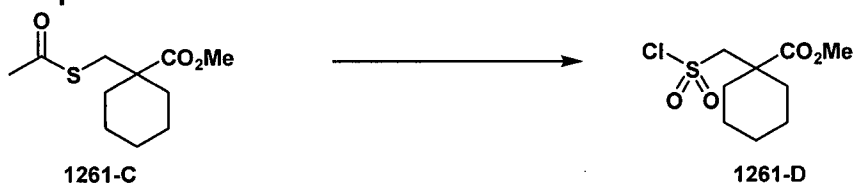


Éster metílico de ácido 1-yodometil-ciclohexanocarboxílico (1261-B).

A una solución a -78°C de diisopropilamina (132 mmol, 18,65 ml) en THF (100 ml) se agregó n-BuLi (120 mmol, 75 ml). Se eliminó el baño frío y se colocó nuevamente luego de 30 minutos. Se agregó éster metílico de ácido ciclohexanocarboxílico **1261-A** (15,57 g, 109 mmol), por goteo, en THF (50 ml). Después de 1 hora, se agregó diyodometano (109 mmol, 8,78 ml), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C . Después de la adición, la reacción se entibió hasta TA y se agitó durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se apagó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc; se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a fin de proporcionar 35 g de producto **1261-B**.

Etapla 2:

Éster metílico de ácido 1-acetilsulfanilmetil-ciclohexanocarboxílico (1261-C). A una solución fría de **1261-B** bruto (109 mmol) en DMF (90 ml) se agregó tioacetato de potasio (1,2 equiv., 131 mmol, 15 g), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La reacción se agitó durante 18 h; luego se enfrió hasta 10°C, y se agregó agua (160 ml). La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat., y luego, con salmuera. La capa orgánica oscura se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite oscuro. Purificación-HPFC (Cromatografía instantánea a alta presión) 75 + M cartucho de sílice preempaquetado (1 a 5% EtOAc), recolección de UV. Después de la concentración, se obtuvieron 20,43 g de producto **1261-C**.

Etapla 3:

Éster metílico de ácido 1-clorosulfonilmetil-ciclohexanocarboxílico (1261-D). A una solución agitada de tioéster **1261-C** (53 mmol, 12,23 g) en ácido acético (55 ml) se agregó agua (212 mmol, 3,8 g). A continuación, se hizo bullir gas cloro (11,3 g, balance en capuchón, 159 mmol) levemente a través de la solución, durante alrededor de 15-20 minutos. El balance indicó aproximadamente 11,5 g cuando se detuvo el burbujeo. La temperatura interna se elevó hasta 55°C. Se enfrió la reacción; TLC indicó la conversión a un punto levemente más polar. Fue visible además una cantidad muy pequeña de un segundo punto más polar.

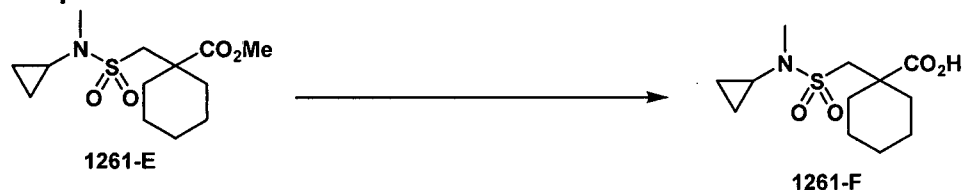
Se diluyó en DCM, se lavó con agua (dos veces), luego, con NaOH (0,5 N) y salmuera. Las capas de DCM se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a fin de proporcionar 12 g de **1261-D** en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 4:



Éster metílico de ácido 1-[(ciclopropil-metil-sulfamoil)-metil]-ciclohexanocarboxílico (1261-E). A una solución a TA de DCM (10 ml) que contenía cloruro de sulfonilo **1261-D** (4 mmol, 1 g) se agregó ciclopropilamina (1,5 equiv., 6 mmol, 0,36 g), seguida de Et_3N (2 ml). Después de 5 horas, la reacción se vertió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 , HCl, 1,0 N, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta obtener 1,28 g (99%) de intermediario ciclopropilsulfonamida. A una solución a 0°C de sulfonamida (4 mmol) en DMF (10 ml) se agregó Cs_2CO_3 (1,5 equiv., 6 mmol, 2 g), seguido de MeI (1,8 equiv., 7,2 mmol, 0,45 ml). La reacción se agitó durante la noche; se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x 50 ml), NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta lograr un aceite de color amarillo claro, **1261-E** (1,15 g).

Etapa 5:

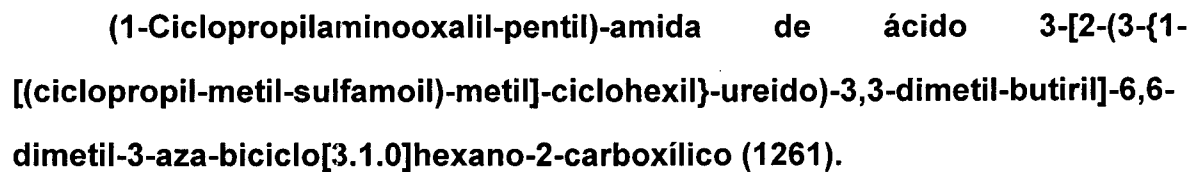


Ácido 1-[(ciclopropil-metil-sulfamoil)-metil]-ciclohexanocarboxílico (1261-F). A una solución a TA de MeOH (30 ml) que contenía éster **1261-E** (4 mmol, 1,1 g) se agregó KOH acuoso (17,6 ml, 61,7 mmol), y la reacción se llevó

Etapa 6:



Etapas 7:



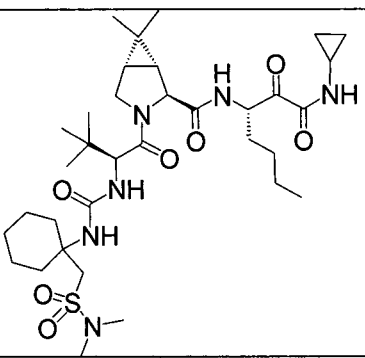
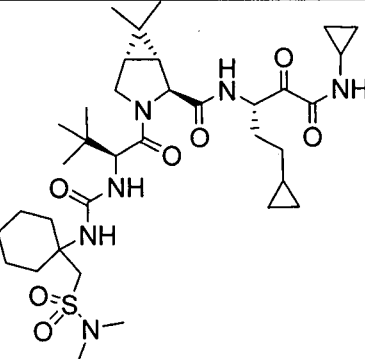
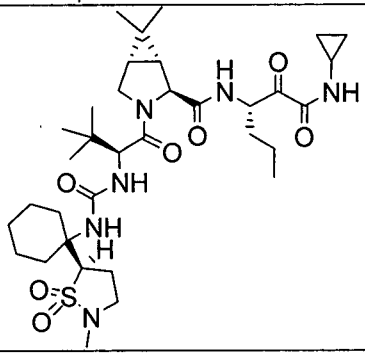
El producto deseado **1261** se obtuvo a partir de isocianato **1261-G** empleando los procedimientos descriptos con anterioridad (similares al Ejemplo de preparación **1200**).

Todos los compuestos (Ejemplos de preparación) que se exponen en la **Tabla 1** se prepararon usando esencialmente los procedimientos descriptos con anterioridad (Ejemplos de preparación **1200** y **1261**), empleando modificaciones apropiadas.

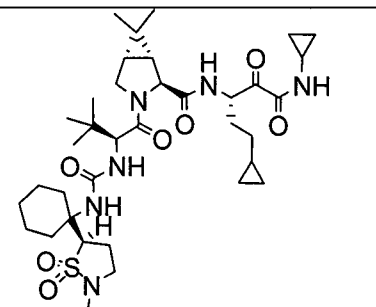
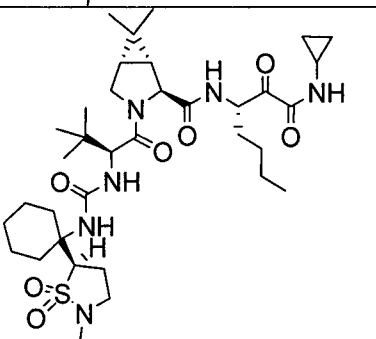
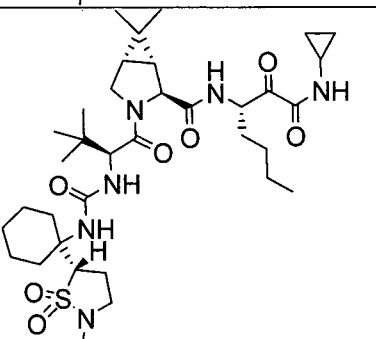
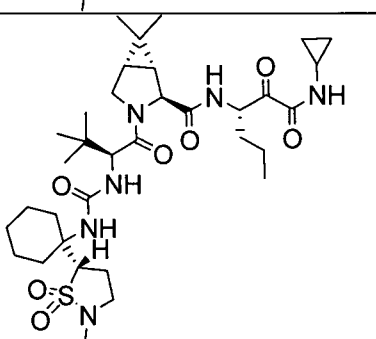
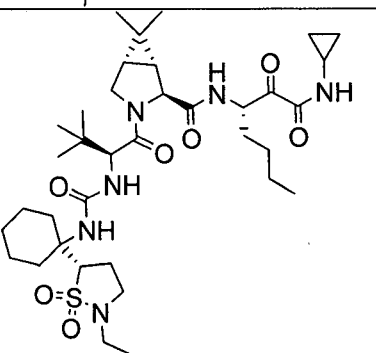
La **Tabla 1** cita los compuestos de la invención y sus rangos de actividad inhibitoria de la serina proteasa de HCV, según lo determinado por el ensayo que se describe más adelante. La actividad se muestra como rangos K_i^* (nanoMolar), que son:

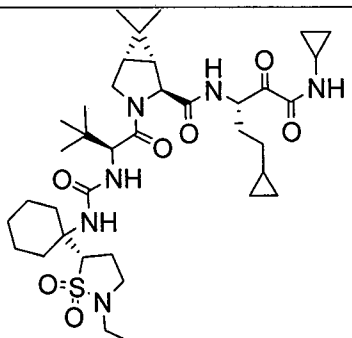
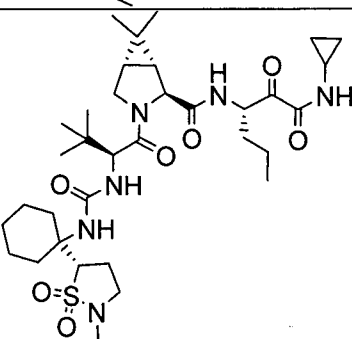
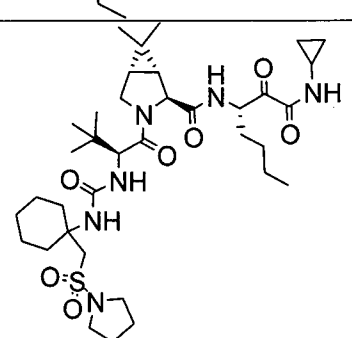
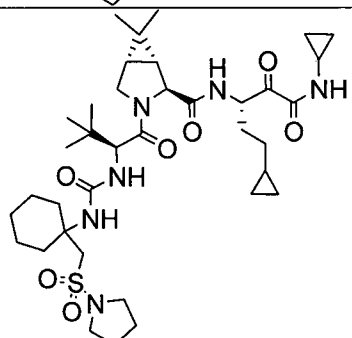
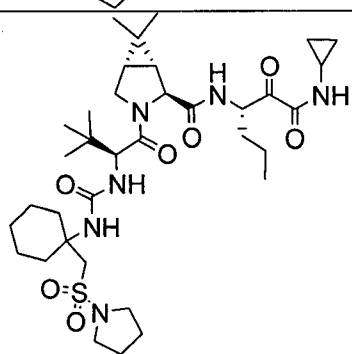
(rango K_i^* : A <75 nM, B = 75-250 nM; C >250 nM).

Tabla 1

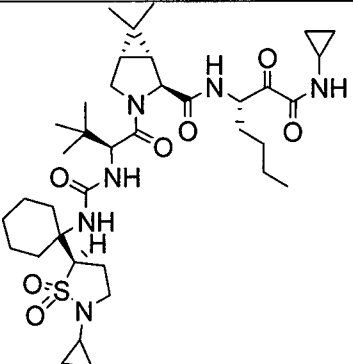
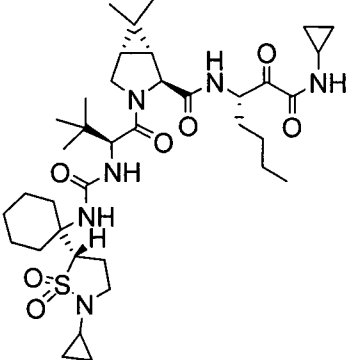
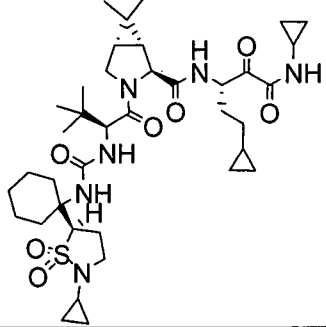
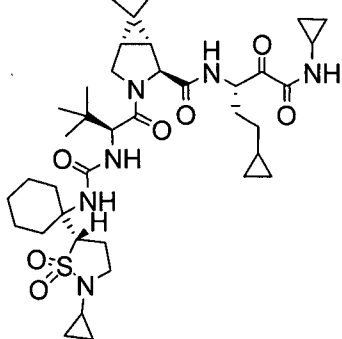
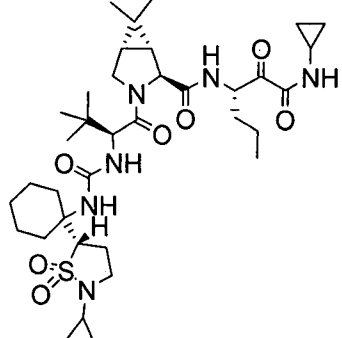
Ejemplo de preparación	Compuesto	Rango K_i^*
1200		A
1201		A
1202		A

171

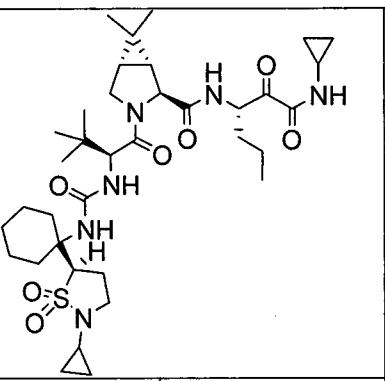
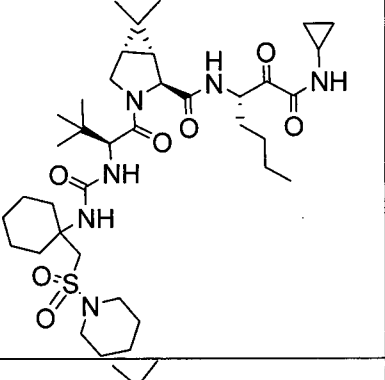
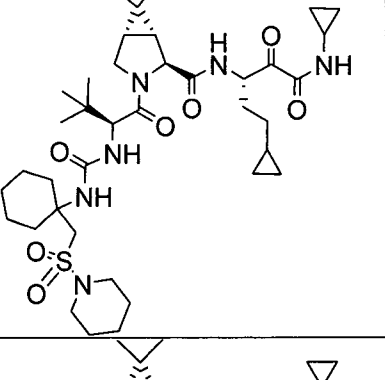
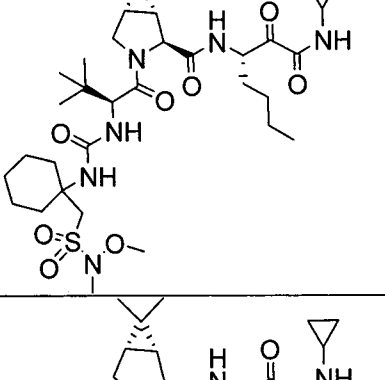
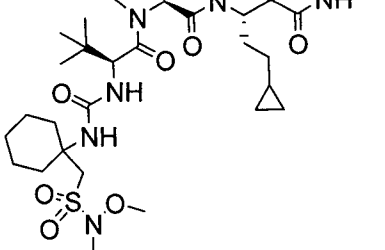
1203		A
1204		A
1205		A
1206		A
1207		A

1208		A
1209		A
1210		A
1211		A
1212		A

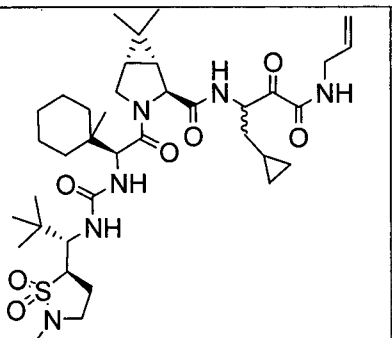
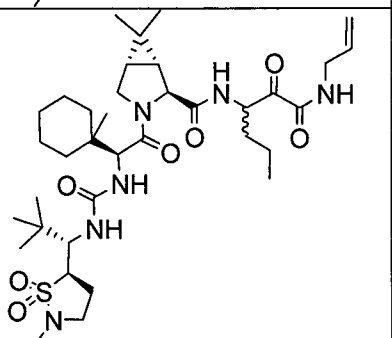
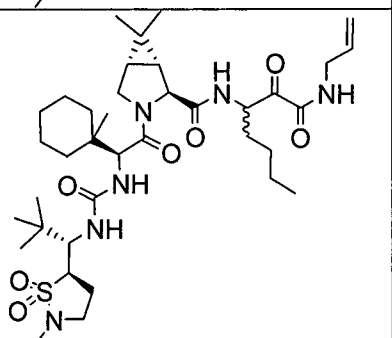
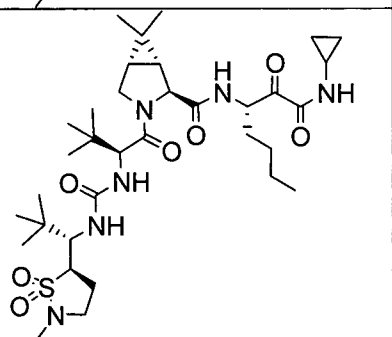
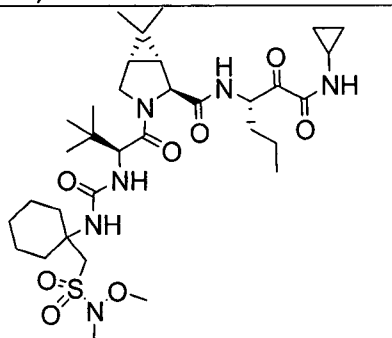
17b

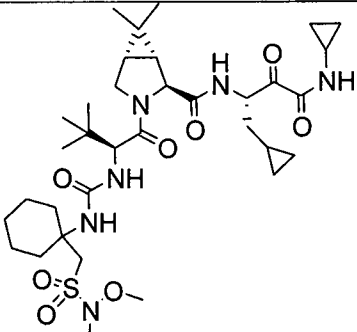
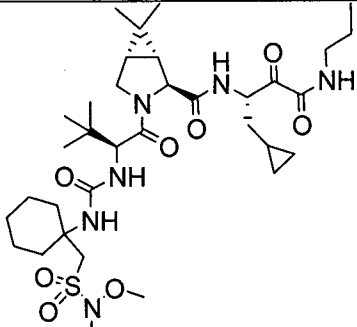
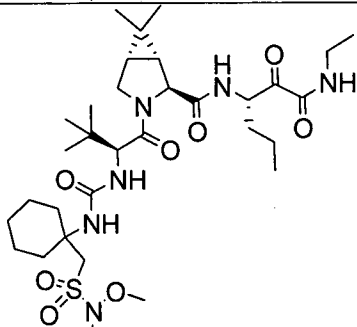
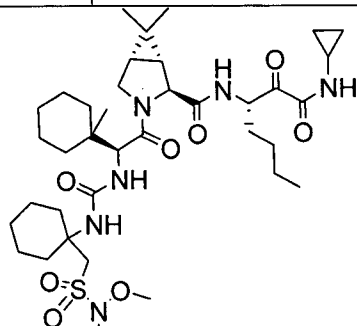
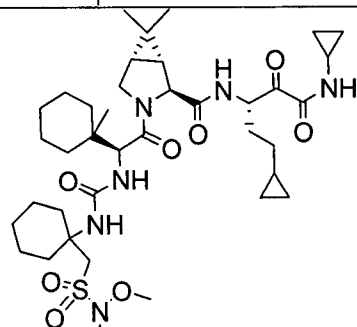
1213		A
1214		A
1215		A
1216		A
1217		A

124

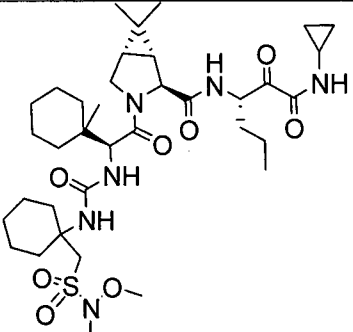
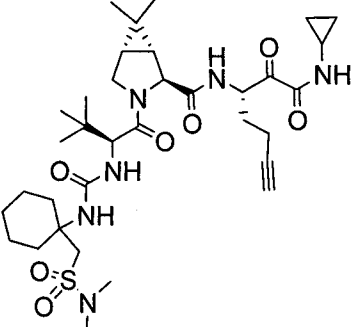
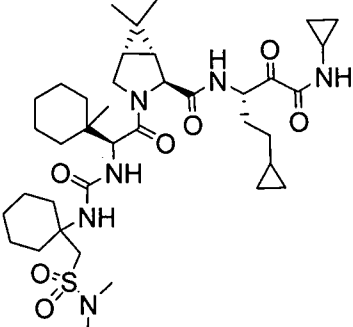
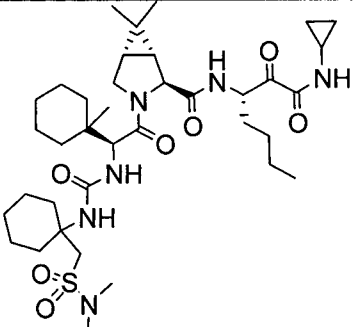
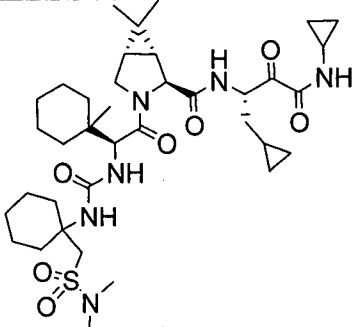
1218		A
1219		A
1220		A
1221		A
1222		A

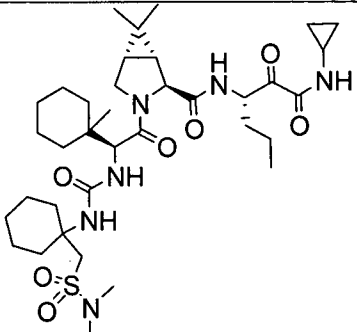
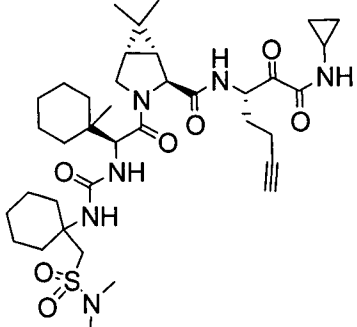
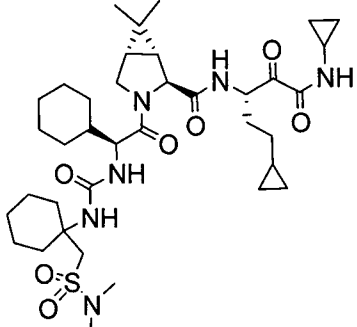
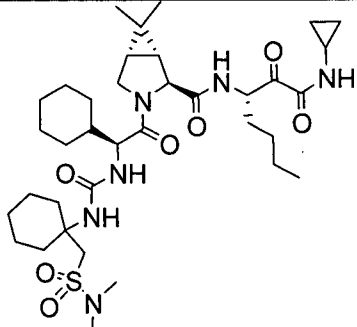
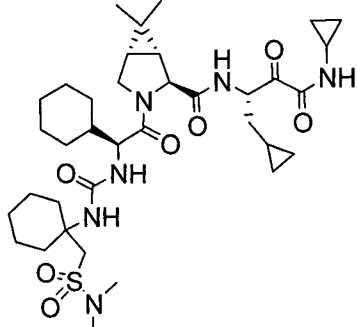
h5

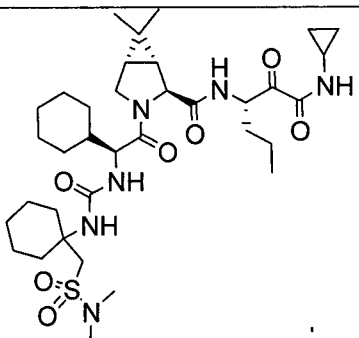
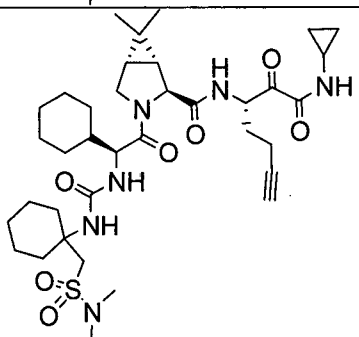
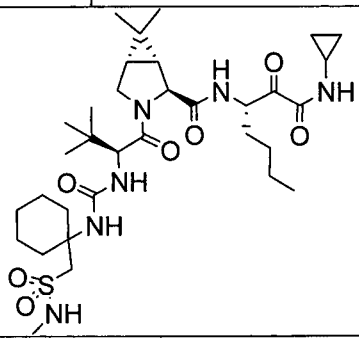
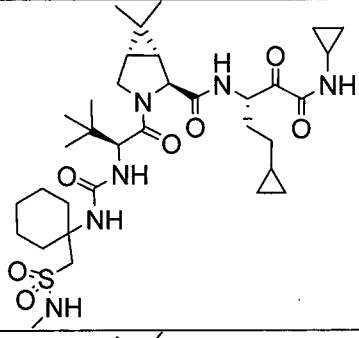
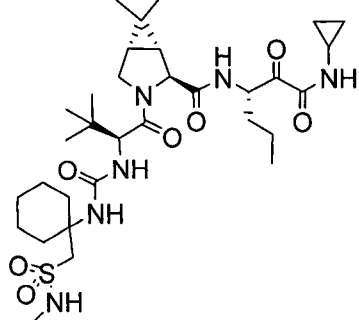
1223		C
1224		B
1225		C
1226		C
1227		A

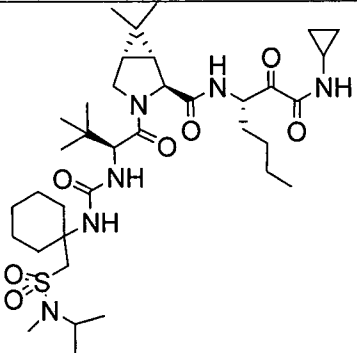
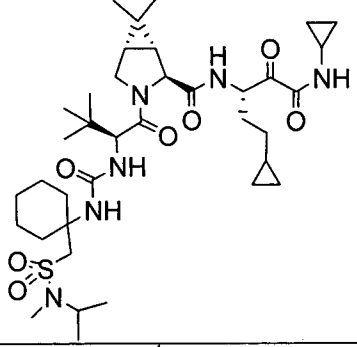
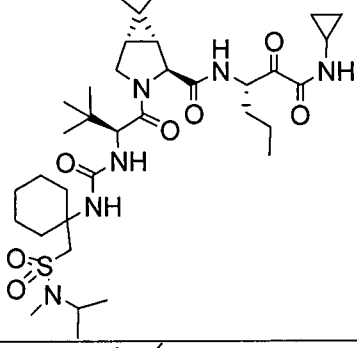
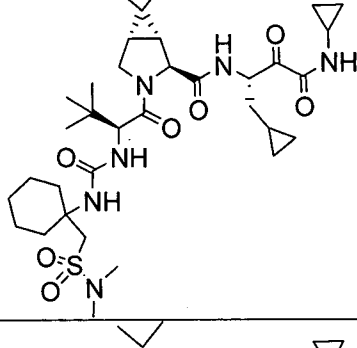
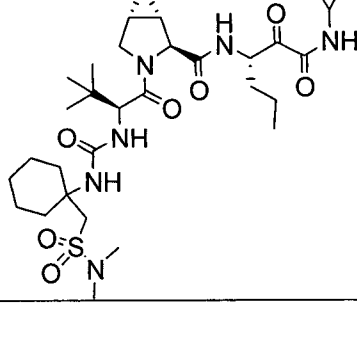
1228		A
1229		A
1230		A
1231		A
1232		A

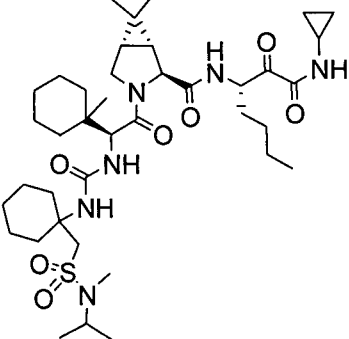
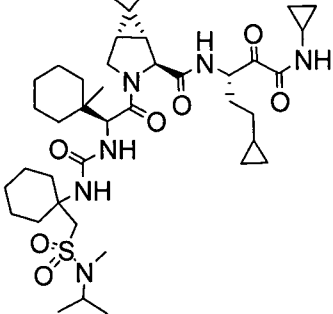
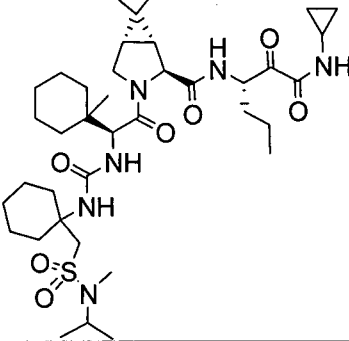
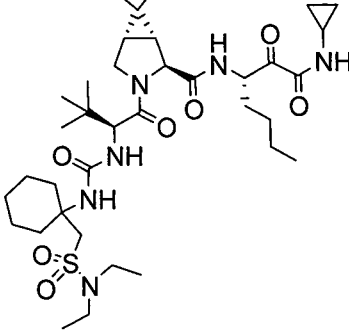
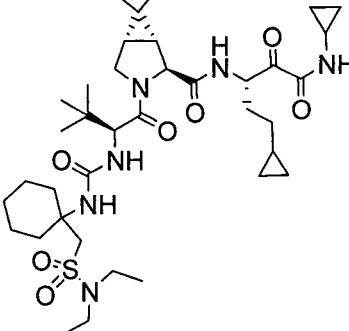
177

1233		A
1234		A
1235		A
1236		A
1237		A

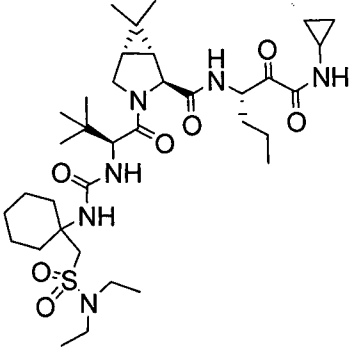
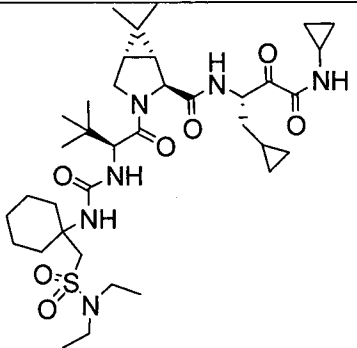
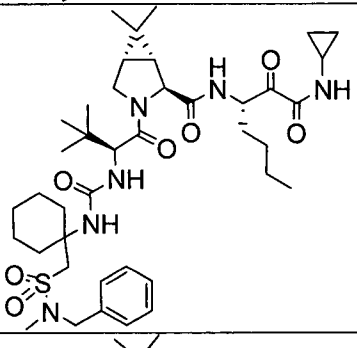
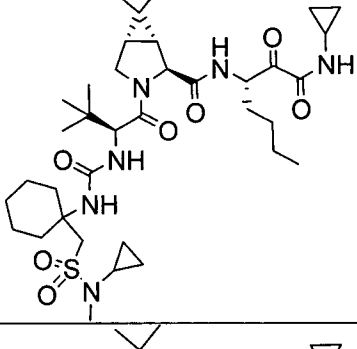
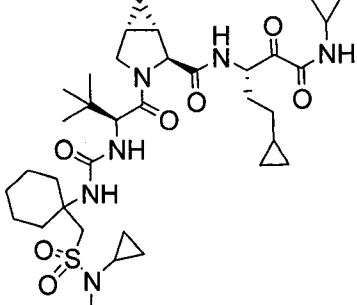
1238		A
1239		A
1240		A
1241		A
1242		A

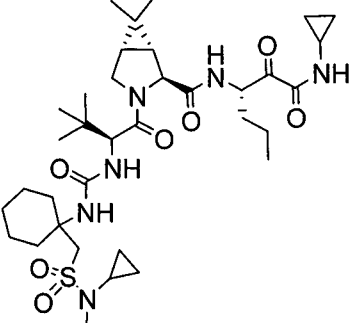
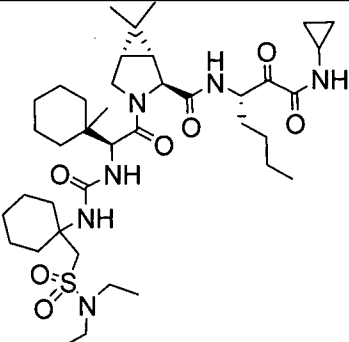
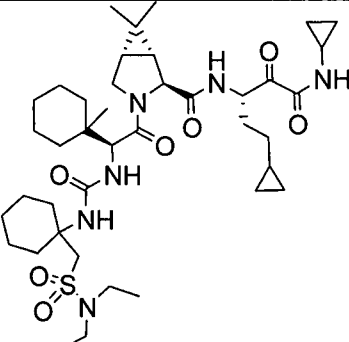
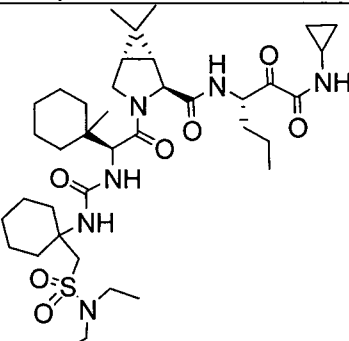
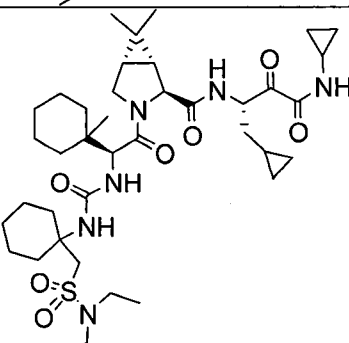
1243		A
1244		A
1245		A
1246		A
1247		A

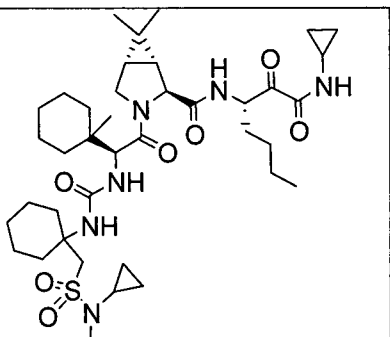
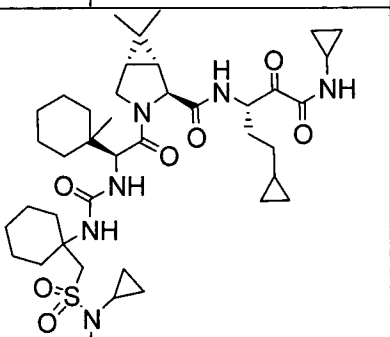
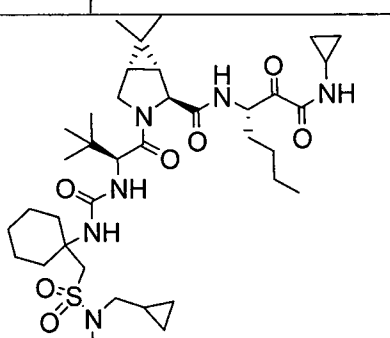
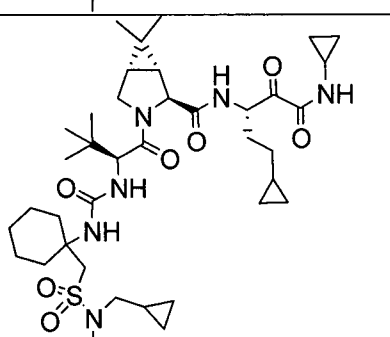
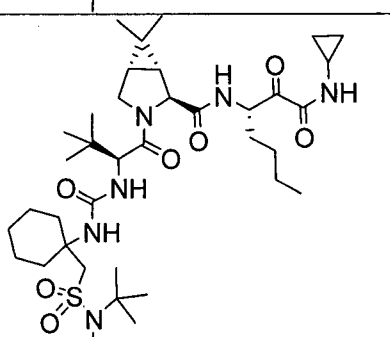
1248		A
1249		A
1250		A
1251		A
1252		A

1253		A
1254		A
1255		A
1256		A
1257		A

172

1258		A
1259		A
1260		A
1261		A
1262		A

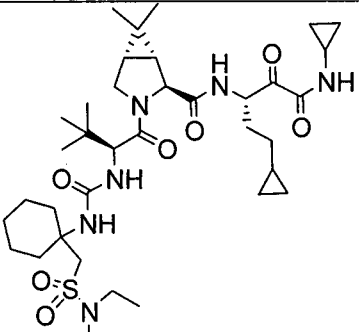
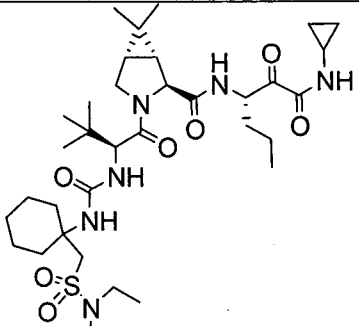
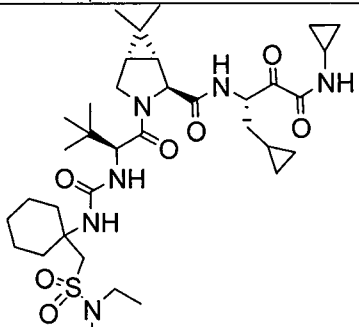
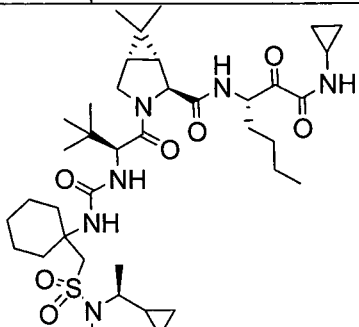
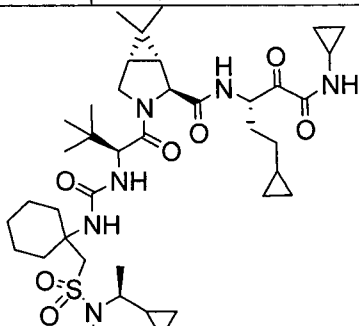
1263		A
1264		A
1265		A
1266		A
1267		A

1268		A
1269		A
1270		A
1271		A
1272		A

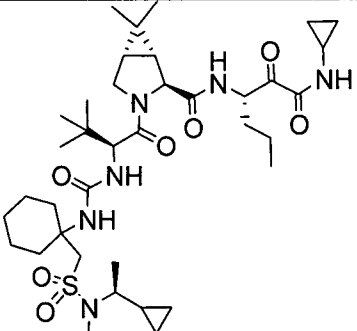
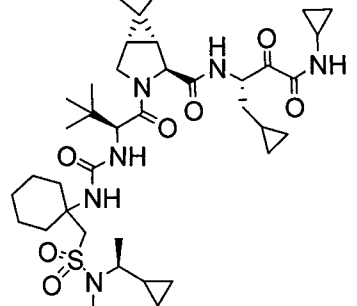
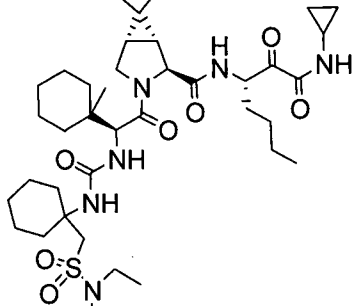
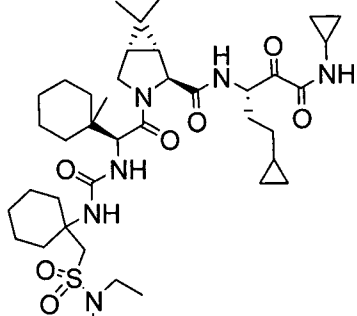
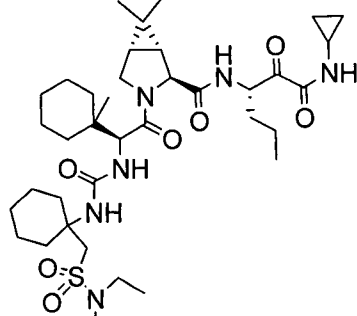
h

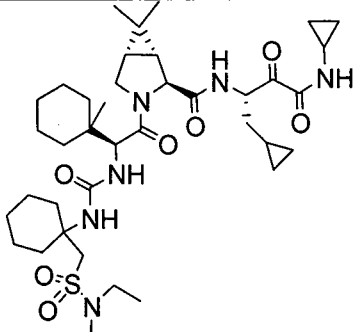
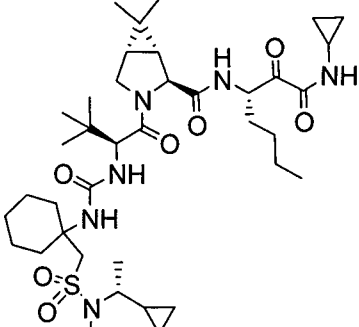
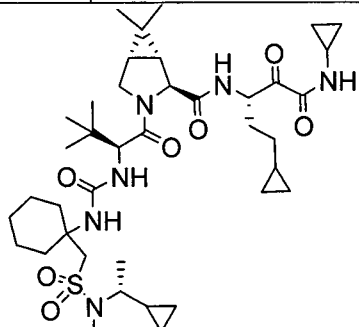
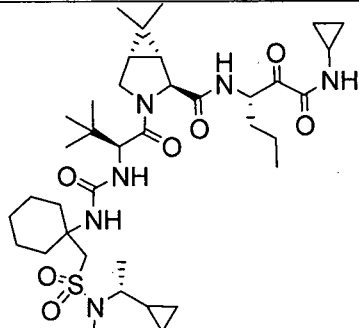
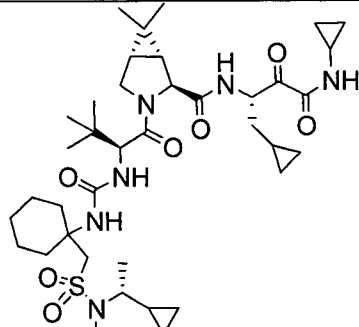
1273		A
1274		A
1275		A
1276		A
1277		A

1278		A
1279		A
1280		A
1281		A
1282		A

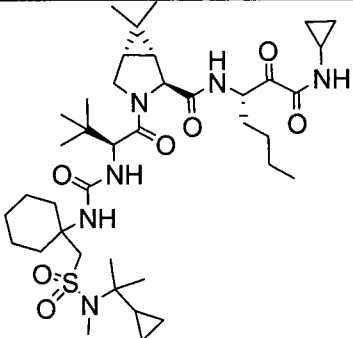
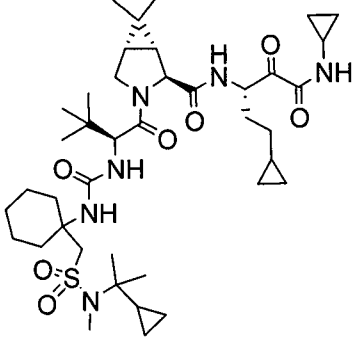
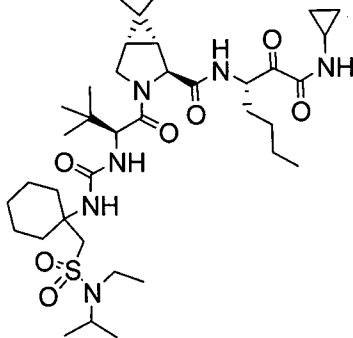
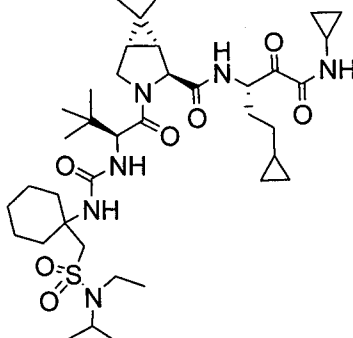
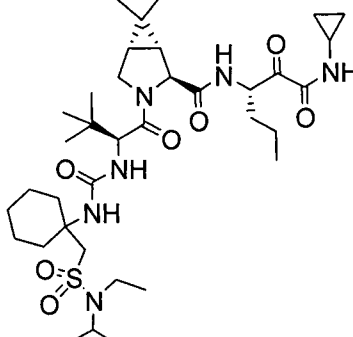
1283		A
1284		A
1285		A
1286		A
1287		A

122

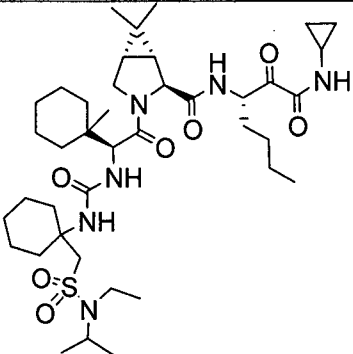
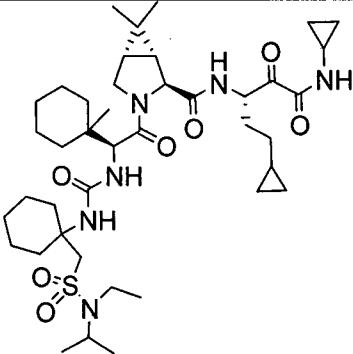
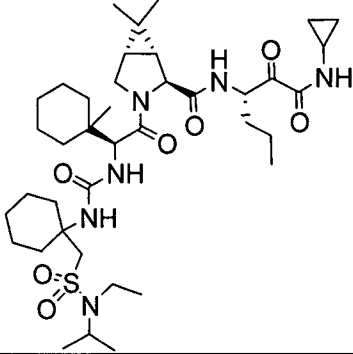
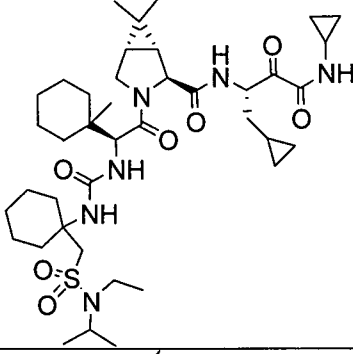
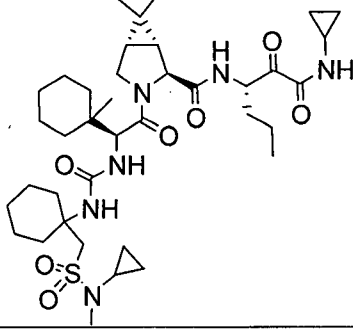
1288		A
1289		A
1290		A
1291		A
1292		A

1293		A
1294		A
1295		A
1296		A
1297		A

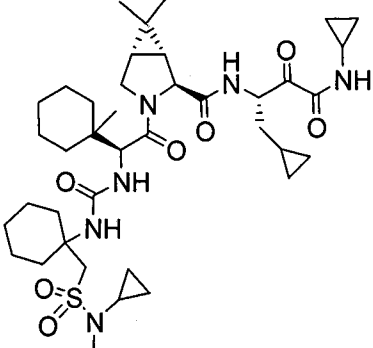
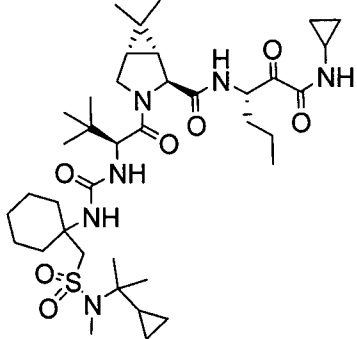
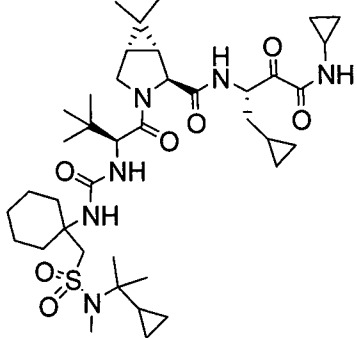
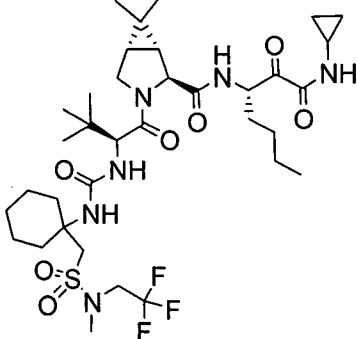
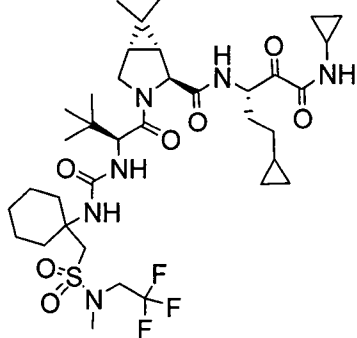
140

1298		A
1299		A
1300		A
1301		A
1302		A

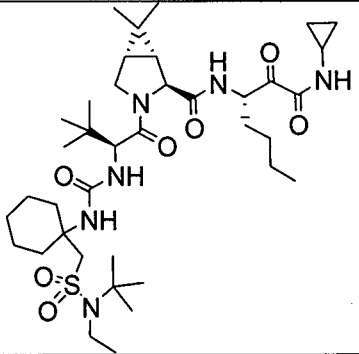
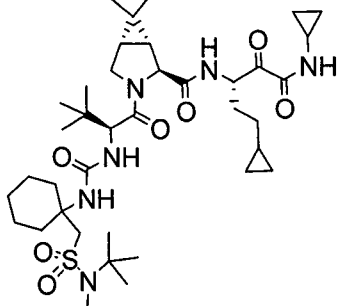
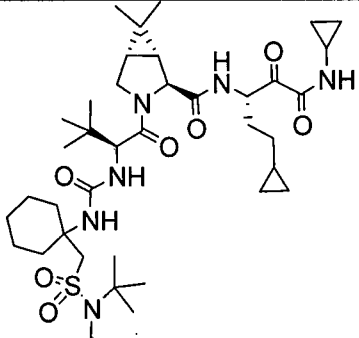
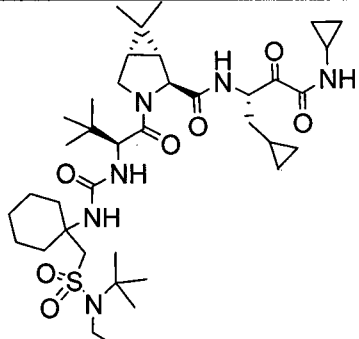
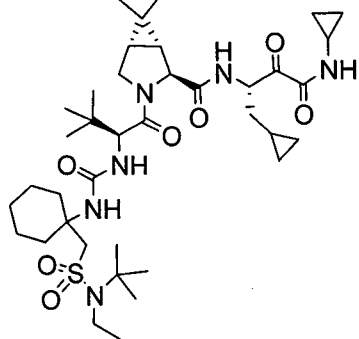
71

1303		A
1304		A
1305		A
1306		A
1307		A

142

1308		A
1309		A
1310		A
1311		A
1312		A

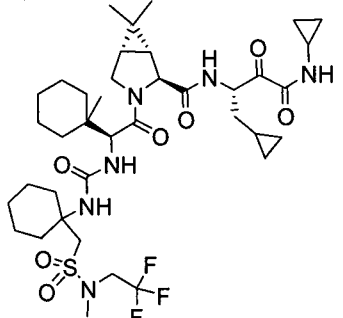
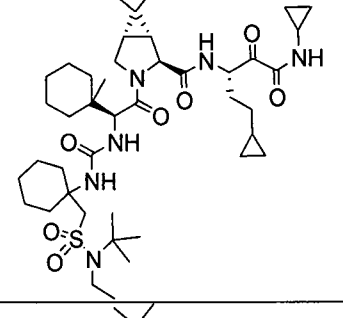
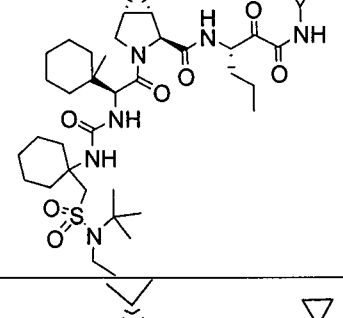
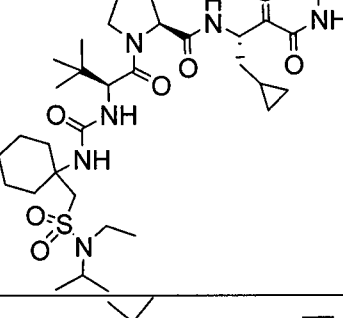
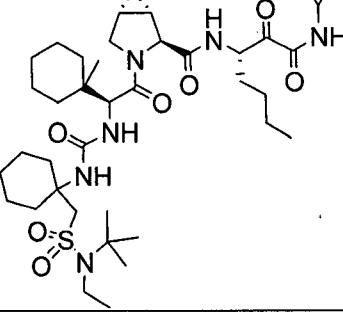
193

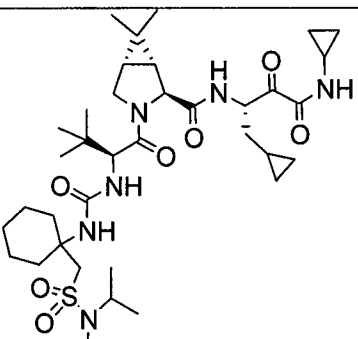
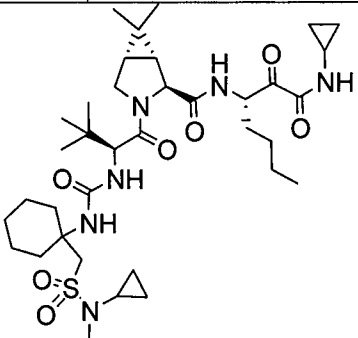
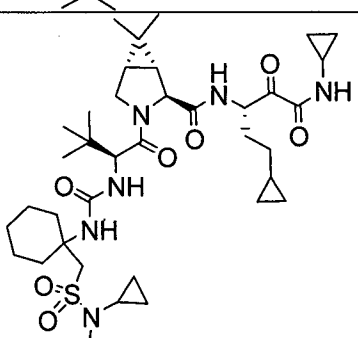
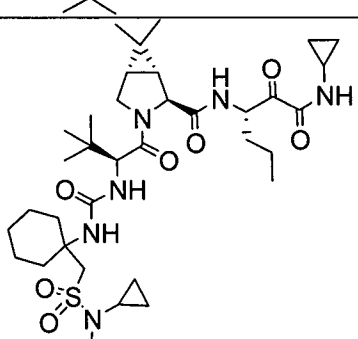
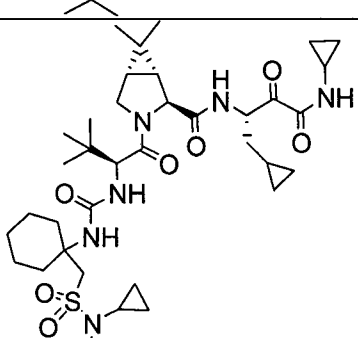
1313		A
1314		A
1315		A
1316		A
1317		A

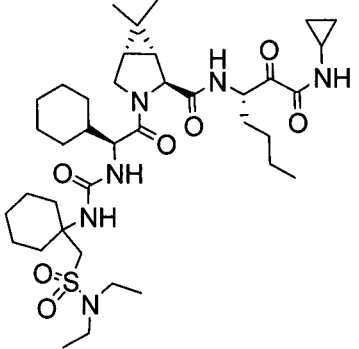
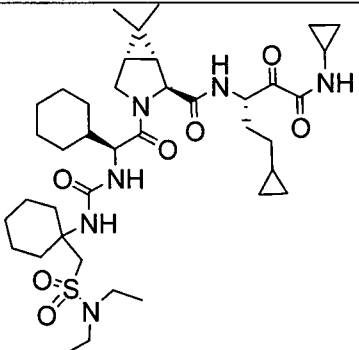
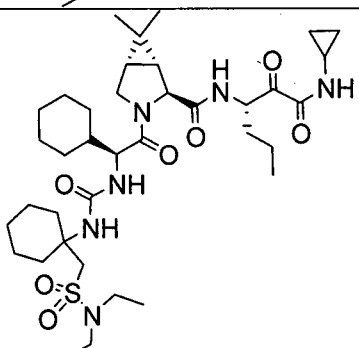
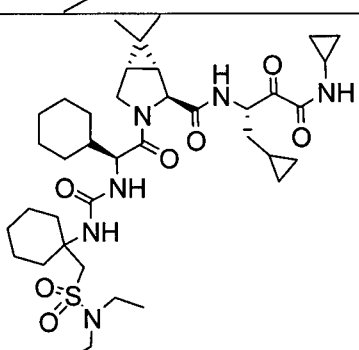
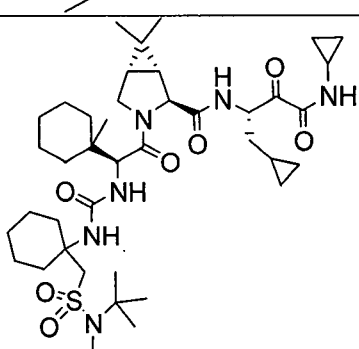
1044

1318		A
1319		A
1320		A
1321		A
1322		A

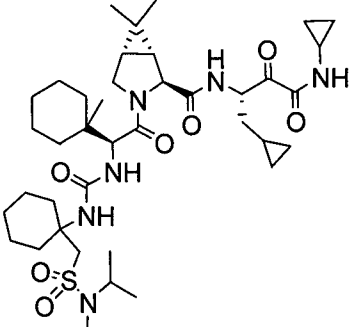
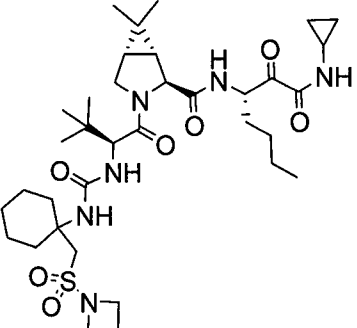
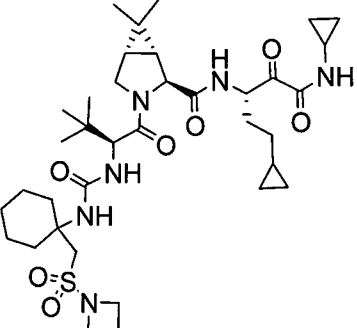
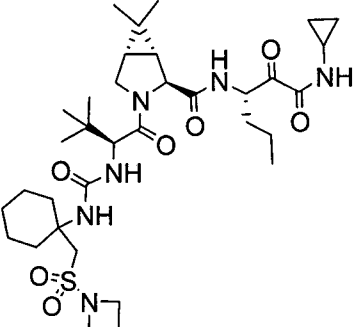
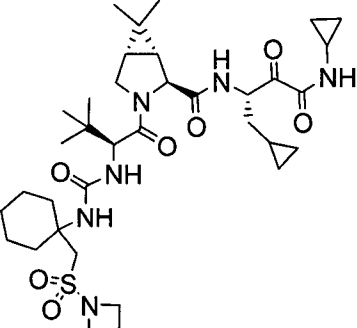
195

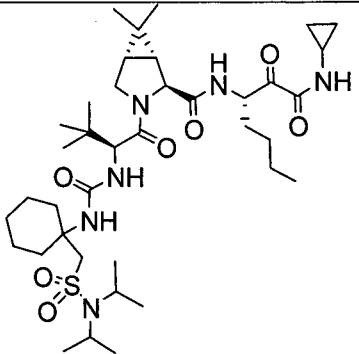
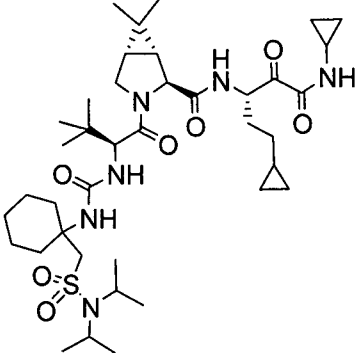
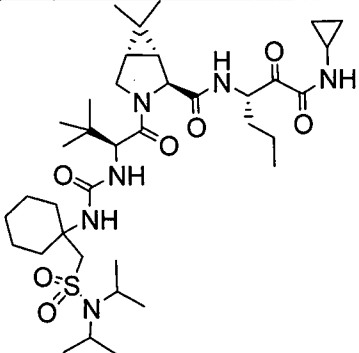
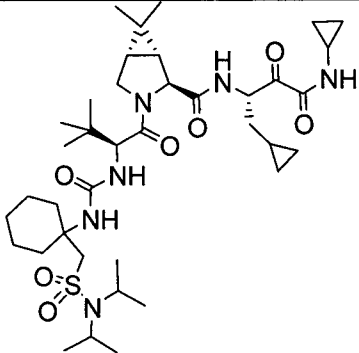
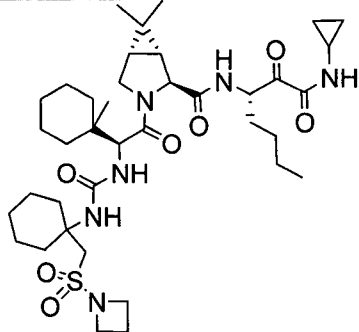
1323		A
1324		A
1325		A
1326		A
1327		A

1328		A
1329		A
1330		A
1331		A
1332		A

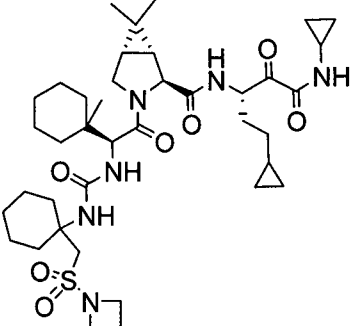
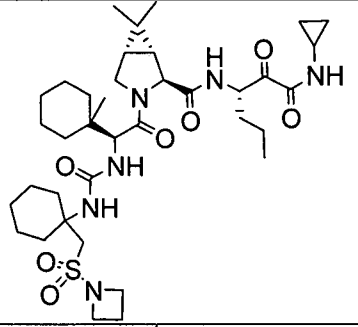
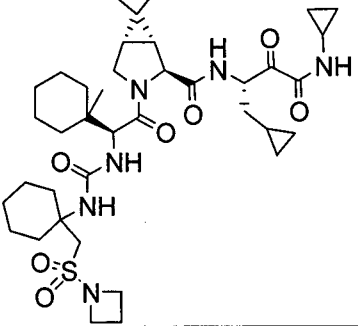
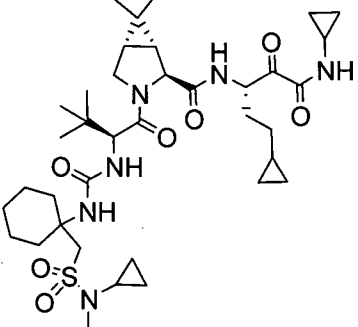
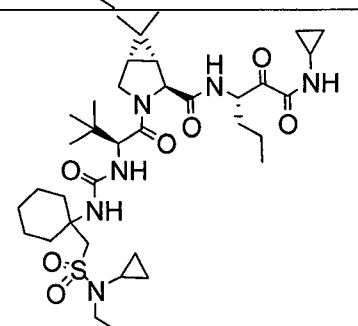
1333		A
1334		A
1335		A
1336		A
1337		A

142

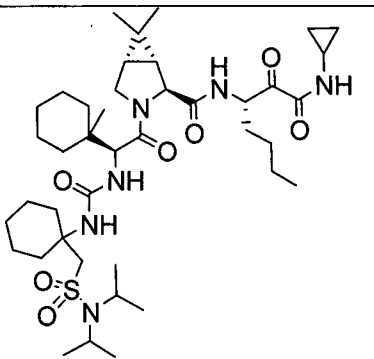
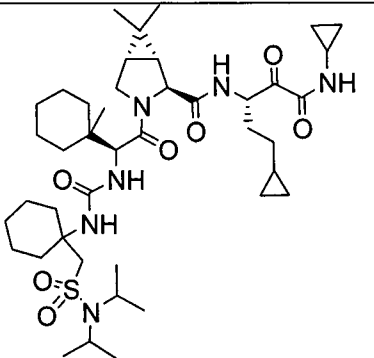
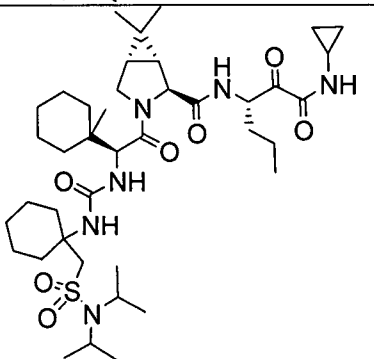
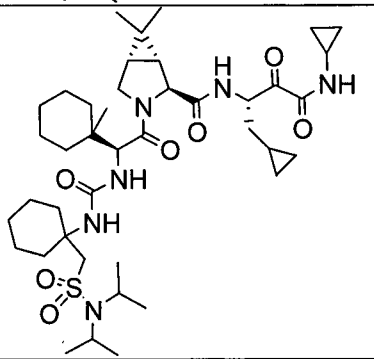
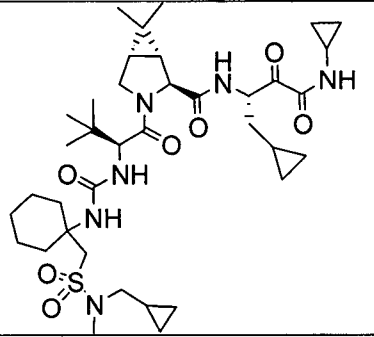
1338		A
1339		A
1340		A
1341		A
1342		A

1343		A
1344		A
1345		A
1346		A
1347		A

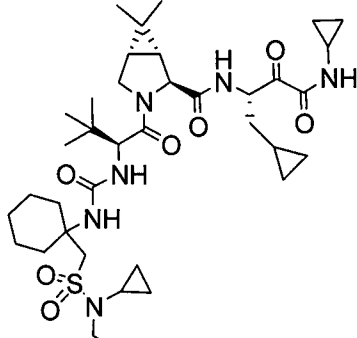
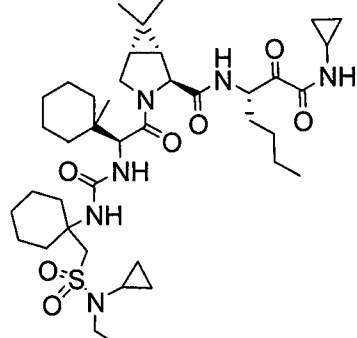
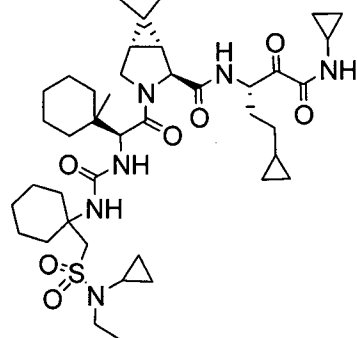
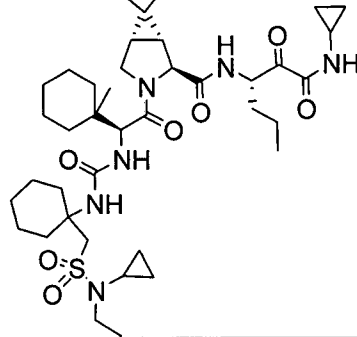
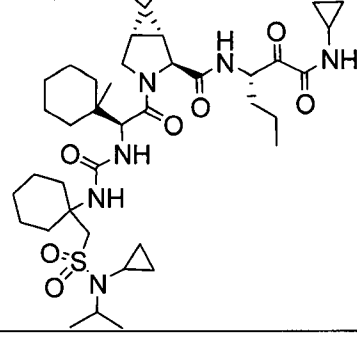
700

1348		A
1349		A
1350		A
1351		A
1352		A

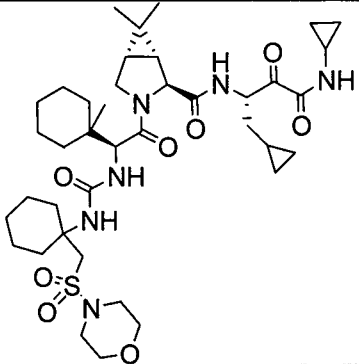
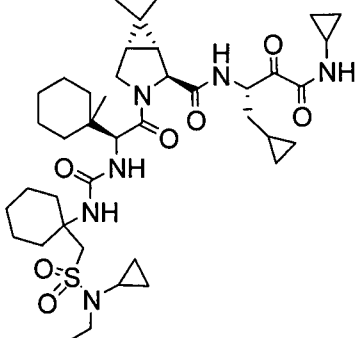
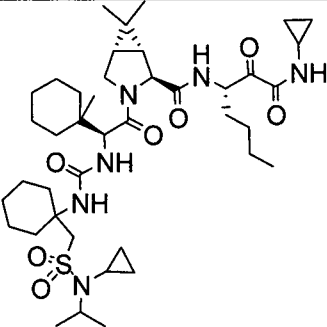
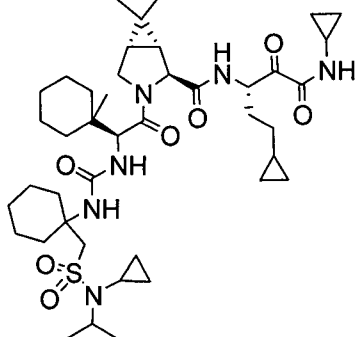
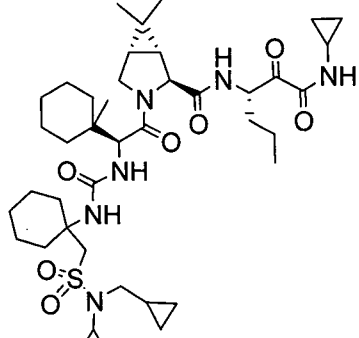
701

1353		A
1354		A
1355		A
1356		A
1357		A

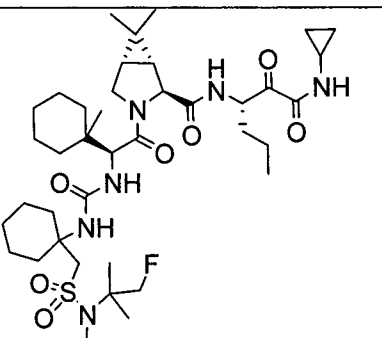
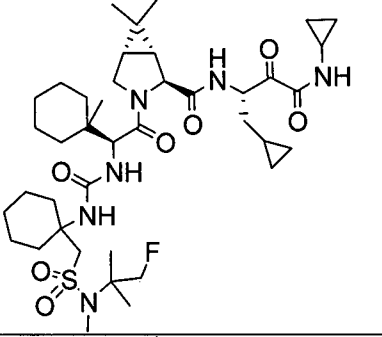
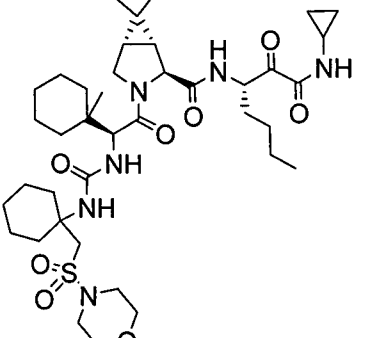
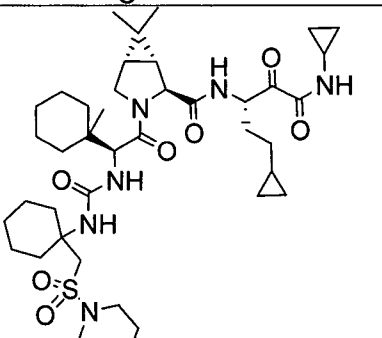
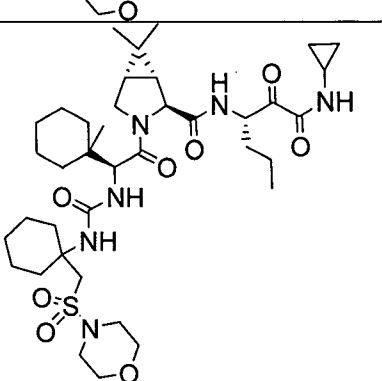
202

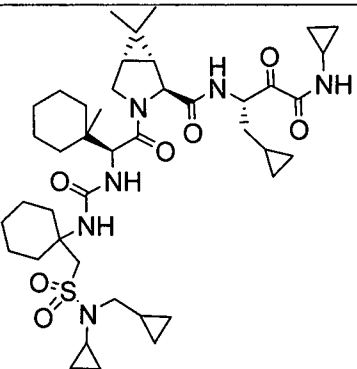
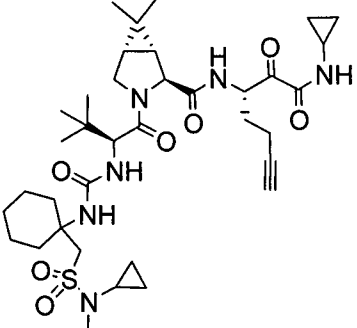
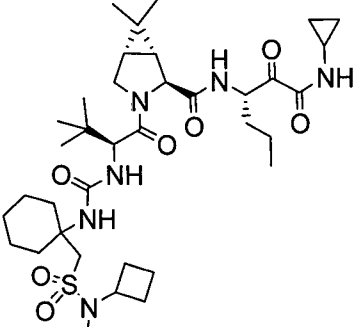
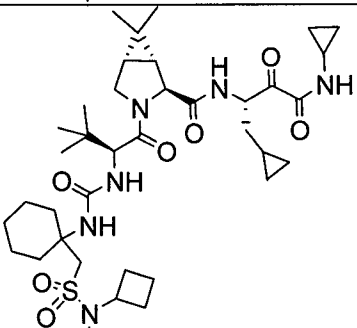
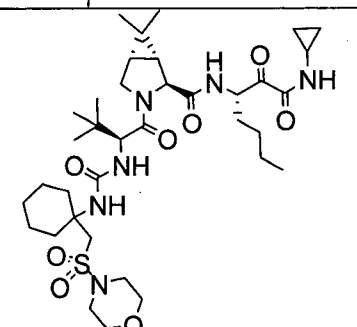
1358		A
1359		A
1360		A
1361		A
1362		A

ref

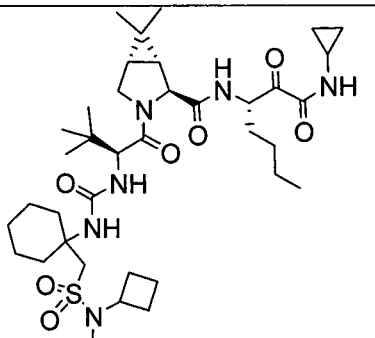
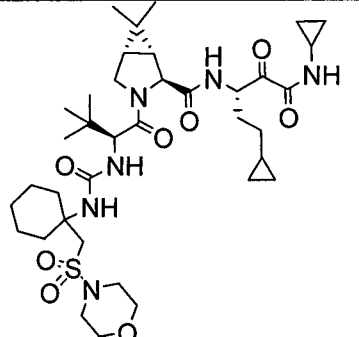
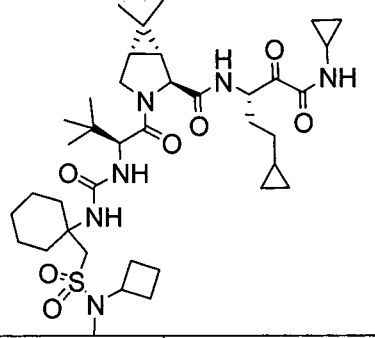
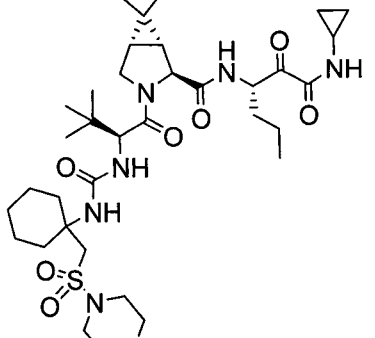
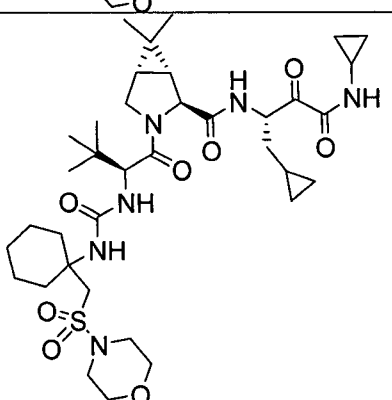
1373		A
1374		A
1375		A
1376		A
1377		A

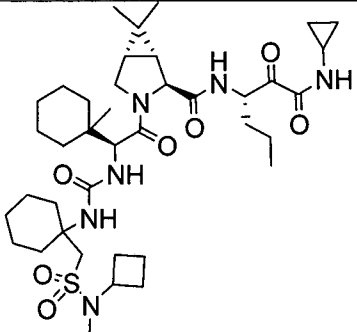
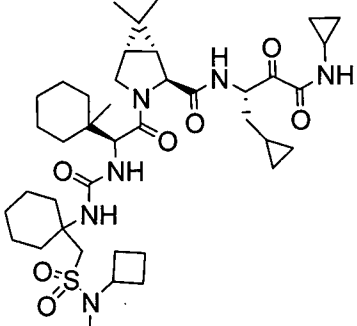
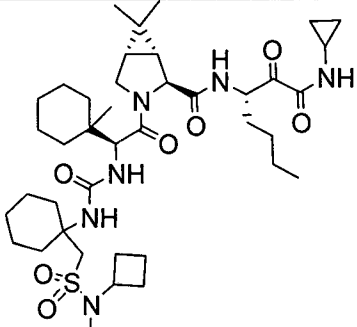
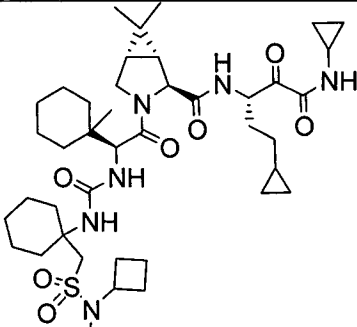
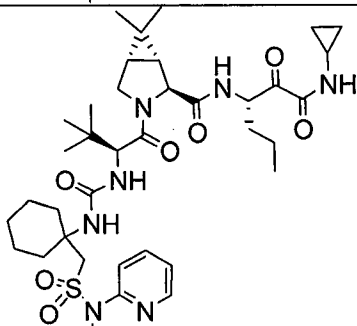
20

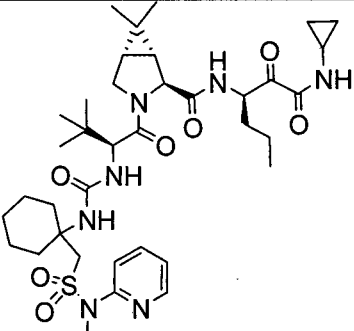
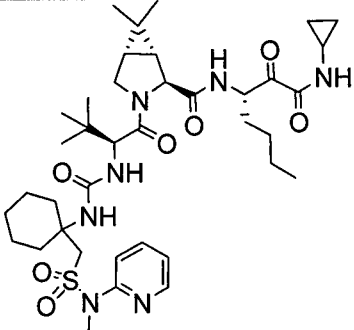
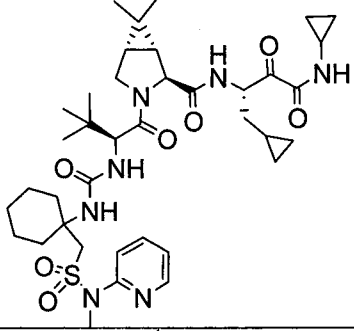
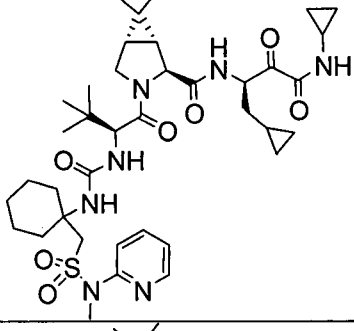
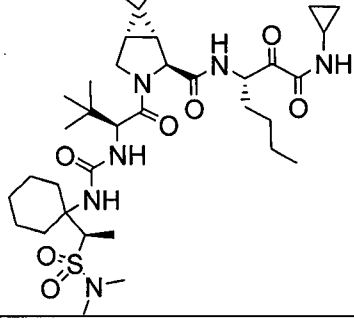
1368		A
1369		A
1370		A
1371		A
1372		A

1378		A
1379		A
1380		A
1381		A
1382		A

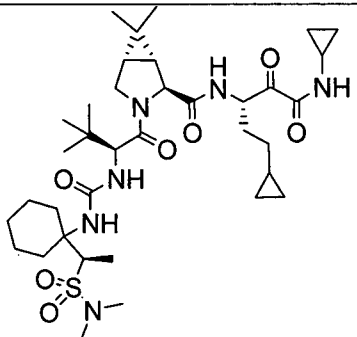
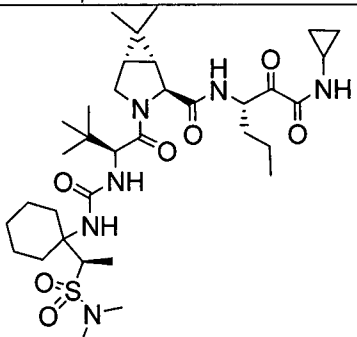
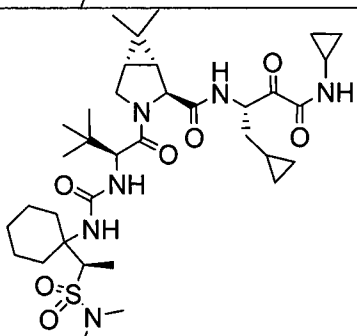
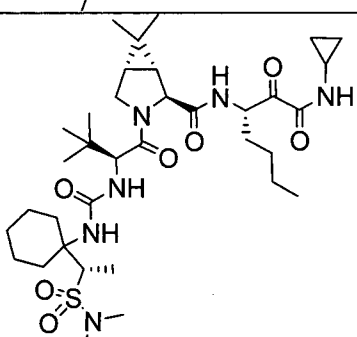
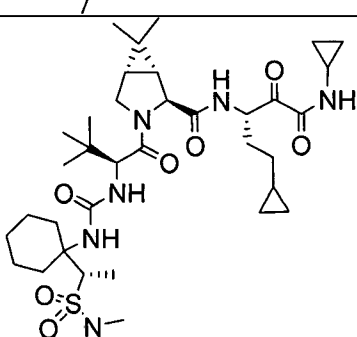
20

1383		A
1384		A
1385		A
1386		A
1387		A

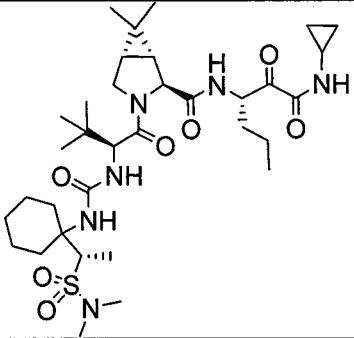
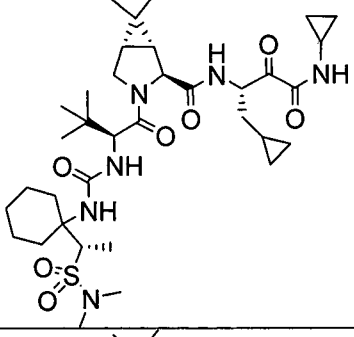
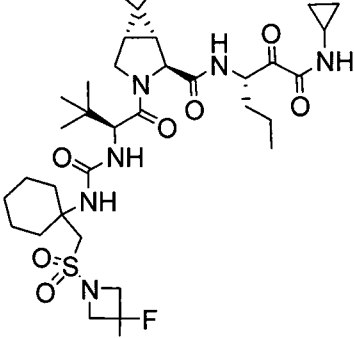
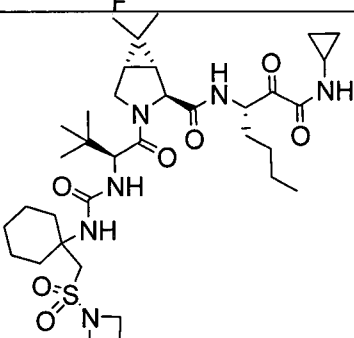
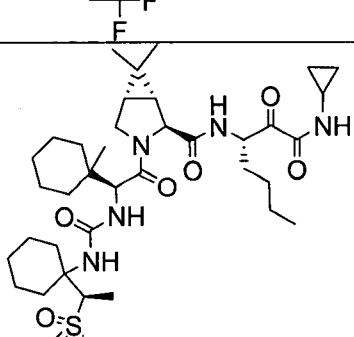
1388		A
1389		A
1390		A
1391		A
1392		A

1393		A
1394		A
1395		A
1396		A
1397		A

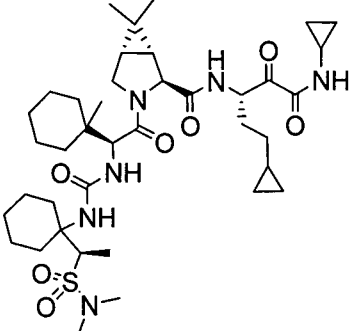
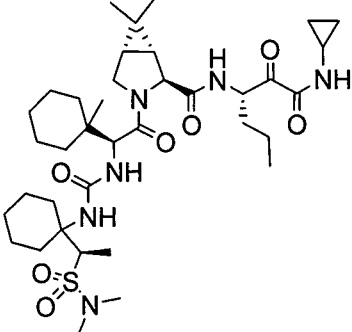
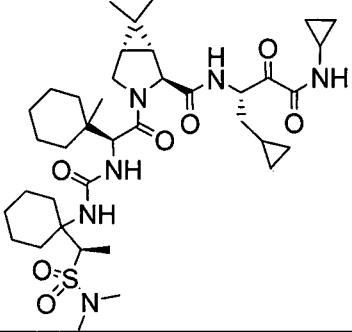
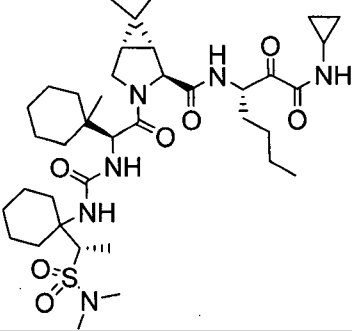
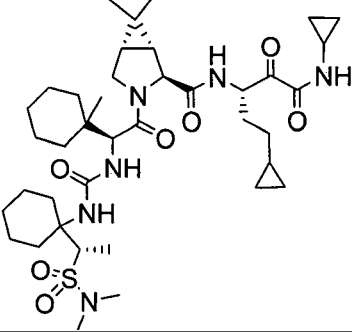
710

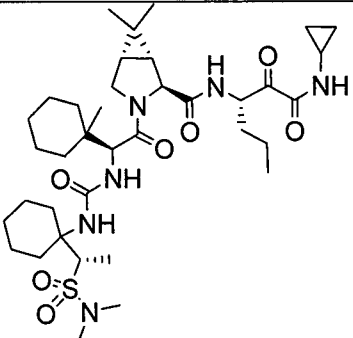
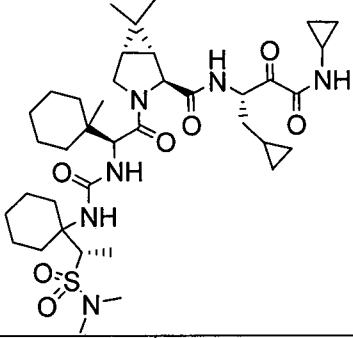
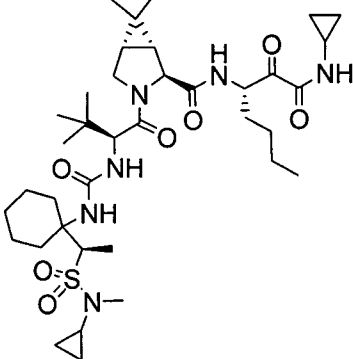
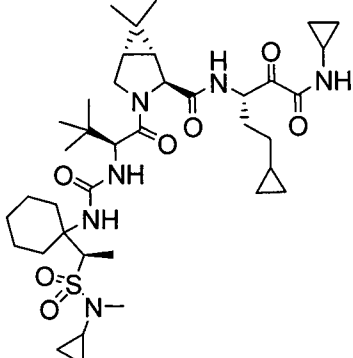
1398		A
1399		A
1400		A
1401		A
1402		A

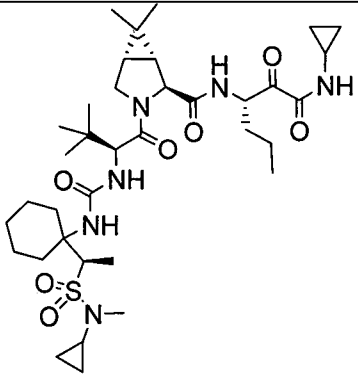
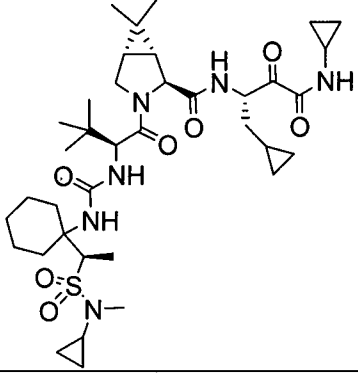
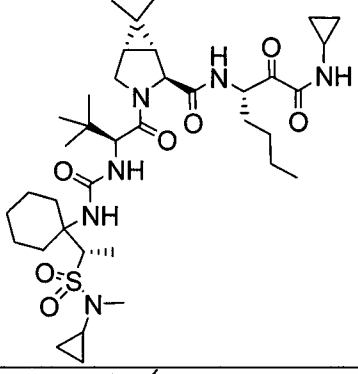
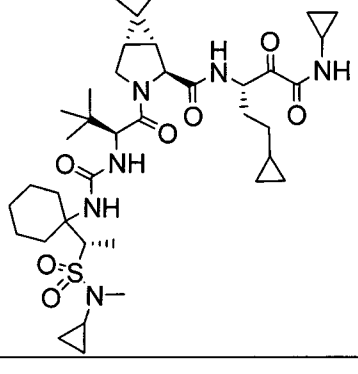
W

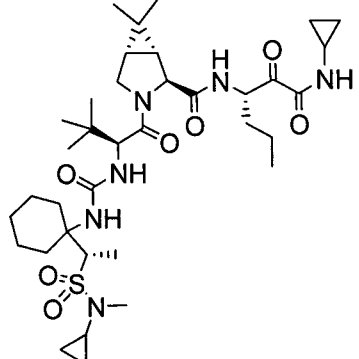
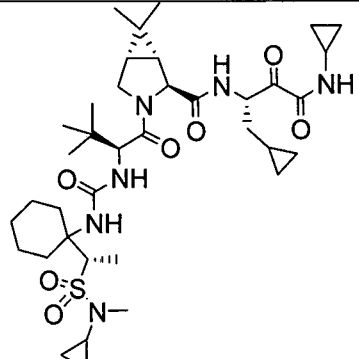
1403		A
1404		A
1405		A
1406		A
1407		A

m42

1408		A
1409		A
1410		A
1411		A
1412		A

1413		A
1414		A
1415		A
1416		A

1417	 Chemical structure of compound 1417: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) and a cyclopropyl group. The sulfonamide is linked to a chain containing a pyrrolidine ring, a carbonyl group, and a cyclopropyl group. The chain also includes a carbonyl group and a cyclopropyl group.	A
1418	 Chemical structure of compound 1418: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) and a cyclopropyl group. The sulfonamide is linked to a chain containing a pyrrolidine ring, a carbonyl group, and a cyclopropyl group. The chain also includes a carbonyl group and a cyclopropyl group.	A
1419	 Chemical structure of compound 1419: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) and a cyclopropyl group. The sulfonamide is linked to a chain containing a pyrrolidine ring, a carbonyl group, and a cyclopropyl group. The chain also includes a carbonyl group and a cyclopropyl group.	A
1420	 Chemical structure of compound 1420: A complex molecule featuring a cyclohexane ring substituted with a sulfonamide group (SO₂NH-) and a cyclopropyl group. The sulfonamide is linked to a chain containing a pyrrolidine ring, a carbonyl group, and a cyclopropyl group. The chain also includes a carbonyl group and a cyclopropyl group.	A

1421		A
1422		A

La presente invención se relaciona con nuevos inhibidores de la proteasa de HCV. Esta utilidad puede manifestarse en su capacidad para inhibir la serina proteasa NS2/NS4a de HCV. Un procedimiento general para dicha demostración se ilustra mediante el siguiente ensayo *in vitro*.

Ensayo para la determinación de la actividad inhibitoria de la proteasa de HCV.

Ensayo espectrofotométrico. El ensayo espectrofotométrico para la determinación de la serina proteasa de HCV puede efectuarse sobre los compuestos de la invención mediante el siguiente procedimiento descrito por R. Zhang y col., en *Analytical Biochemistry*, 270 (1999), 268-275, cuya revelación se incorpora en la presente solicitud a modo de referencia. El ensayo, que se sustenta en la proteólisis de sustratos de ésteres cromógenos, es adecuado para el control continuo de la actividad de la proteasa NS3 de HCV. Los sustratos derivan del lateral P de la secuencia de unión NS5A-NS5B (Ac-DTEDVVX(Nva),

donde X = A o P), cuyos grupos carboxilo C-terminales son esterificados con uno de cuatro alcoholes cromóforos diferentes (3- ó 4-nitrofenol, 7-hidroxi-4-metil-cumarina o 4-fenilazofenol). A continuación, se ilustran la síntesis, la caracterización y la aplicación de estos nuevos sustratos de ésteres espectrofotométricos a la detección sistemática de alto rendimiento, y la evaluación cinética detallada de los inhibidores de la proteasa NS3 de HCV.

Materiales y métodos.

Materiales. Los reactivos químicos para los reguladores relacionados con el ensayo se obtienen de Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Los reactivos para la síntesis de péptidos son de Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California) y Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts). Los péptidos se sintetizan en forma manual, o en un sintetizador automatizado ABI modelo 431A (de Applied Biosystems). El espectrómetro UV/VIS modelo LAMBDA 12 es de Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut), y se obtienen placas de UV de 96 receptáculos de Corning (Corning, New York). El bloque de precalentamiento puede ser de USA Scientific (Ocala, Florida), y el instrumento de torbellino de placa de 96 receptáculos es de Labline Instruments (Melrose Park, Illinois). Se obtiene un lector de placa de microvaloración Sepctramax Plus con un monocrómetro, de Molecular Devices (Sunnyvale, California).

Preparación de enzima.

La proteasa NS3/NS4A de HCV heterodímera recombinada (cepa 1a) se prepara usando los procedimientos publicados previamente (D. L. Sali y col.: *Biochemistry*, 37 (1998), 3392-3401). Las concentraciones de proteína se determinan mediante el método de tinte Biorad, usando estándares de proteasa de HCV recombinados previamente cuantificados por medio del análisis de aminoácidos. Antes de la iniciación del ensayo, el regulador de almacenamiento

enzimático (fosfato de sodio, 50 mM, pH 8,0; NaCl, 300 mM, glicerol al 10%; lauril maltósido al 0,05% y DTT, 10 mM) se intercambia con el regulador de ensayo (MOPS, 25 mM, pH 6,5; NaCl, 300 mM; glicerol al 10%; lauril maltósido al 0,05%; EDTA, 5 μ M y DTT, 5 μ M), empleando una columna previamente empaquetada Biorad Bio-Spin P-6.

Síntesis de sustrato y purificación. La síntesis de los sustratos se realiza conforme a lo informado por R. Zhang y col. (*ibid*), y se inicia mediante el anclaje de Fmoc-Nva-OH a resina de cloruro de 2-clorotritilo, usando un protocolo convencional (K. Barlos y col.: *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37 (1991), 513-520). Los péptidos posteriormente se montan usando química de Fmoc, ya sea en forma manual, ya sea en un sintetizador de péptidos automático ABI modelo 431. Los fragmentos peptídicos N-acetilados y completamente protegidos son disociados de la resina, ya sea por medio de ácido acético al 10% (HOAc) y trifluoretanol al 10% (TFE) en diclorometano (DCM) durante 30 minutos, ya sea mediante ácido trifluoracético al 2% (TFA) en DCM durante 10 minutos. El filtrado y el lavado de DCM combinados se evaporan en forma azeotrópica (o se extraen repetidamente con una solución acuosa de Na_2CO_3) a fin de eliminar el ácido empleado en la disociación. La fase de DCM se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora.

Los sustratos de éster se montan usando procedimientos convencionales de acoplamiento de ácido-alcohol (K. Holmber y col.: *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979), 410-412). Se disuelven los fragmentos peptídicos en piridina anhidra (30-60 mg/ml), a lo cual se agregan equivalentes 10 molar de cromóforo y una cantidad catalítica (0,1 eq.) de ácido paratoluensulfónico (pTSA). Se agrega diciclohexilcarbodiimida (DCC, 3 eq.) a fin de iniciar las reacciones de acoplamiento. La formación de producto se controla por medio de HPLC, y puede hallarse completa luego de una reacción de 12-72 horas a temperatura ambiente. El solvente de piridina se evapora al vacío y se elimina adicionalmente mediante

la evaporación azeotrópica con tolueno. El éster peptídico se desprotege con TFA al 95% en DCM durante dos horas, y se extrae tres veces con éter etílico anhidro a fin de eliminar el exceso de cromóforo. El sustrato desprotegido se purifica por medio de la HPLC de fase inversa en una columna C3 o C8 con un gradiente de acetonitrilo al 30% a 60% (usando seis volúmenes de columna). El rendimiento total luego de la purificación de HPLC puede ser de aproximadamente 20-30%. La masa molecular puede ser confirmada mediante la espectroscopia de masa de ionización por electropulverización. Los sustratos se almacenan en forma de polvo seco con desecado.

Espectros de sustratos y productos. Los espectros de los sustratos y los correspondientes productos de cromóforos se obtienen en el regulador de ensayo de pH 6,5. Se determinan los coeficientes de extinción en la longitud de onda de pico afuera óptima en cubetas de 1 cm (340 nm para 3-Np y HMC; 370 nm para PAP y 400 nm para 4-Np), usando múltiples diluciones. La longitud de onda de pico afuera óptima se define como aquella longitud de onda que logra la máxima diferencia fraccional en la absorbancia entre sustrato y producto ($(OD_{\text{producto}} - OD_{\text{sustrato}}) / OD_{\text{sustrato}}$).

Ensayo de proteasa. Los ensayos de proteasa de HCV se efectúan a 30°C usando una mezcla de reacción de 200 μ l en una placa de microvaloración de 96 receptáculos. Las condiciones del regulador de ensayo (MOPS, 25 mM, pH 6,5; NaCl, 300 mM; glicerol al 10%; lauril maltósido al 0,05%; EDTA, 5 μ M; y DTT, 5 μ M) se optimizan para el heterodímero NS3/NS4A (D. L. Sali y col., *ibid*). Típicamente, se colocan mezclas de 150 μ l de regulador, sustrato e inhibidor en receptáculos (concentración final de DMSO de $\leq 4\%$ v/v), y se dejan preincubar a 30°C durante alrededor de 3 minutos. Luego se emplean 50 μ l de proteasa precalentada (12 nM, 30°C) en regulador de ensayo, a fin de iniciar la reacción (volumen final: 200 μ l). Las placas se controlan durante la duración del ensayo (60

minutos) con el objetivo de detectar cambios en la absorbancia en la longitud de onda apropiada (340 nm para 3-Np y HMC; 370 nm, para PAP; y 400 nm, para 4-Np), usando un lector de placa de microvaloración Spectromax Plus, equipado con un monocrómetro (pueden obtenerse resultados aceptables con lectores de placa que utilizan filtros de corte). Se controla la disociación proteolítica de la unión de éster entre el Nva y el cromóforo, a la longitud de onda apropiada, contra un control sin enzima como control para la hidrólisis no enzimática. La evaluación de los parámetros de cinética del sustrato se realiza en un rango de concentración de sustrato de 30 veces (~6-200 μM). Se determinan las velocidades iniciales usando regresión lineal, y se obtienen constantes de cinética mediante la adaptación de la información a la ecuación de Michaelis-Menten, usando el análisis de regresión no lineal (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner). Se calculan los números de recambio (k_{cat}), dando por hecho que la enzima es completamente activa.

Evaluación de inhibidores e inactivadores. Las constantes de inhibición (K_i) para los inhibidores competitivos Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH y Ac-DTEDVVP(Nva)-OH se determinan experimentalmente en concentraciones fijadas de enzima y sustrato, trazando v_0/v_i en comparación con la concentración de inhibidor ($[I]_0$) de acuerdo con la ecuación de Michaelis-Menten redispuesta para la cinética de inhibición competitiva: $v_0/v_i = 1 + [I]_0 / (K_i (1 + [S]_0 / K_m))$, donde v_0 es la velocidad inicial no inhibida, v_i es la velocidad inicial en presencia de inhibidor en cualquier concentración de inhibidor determinada ($[I]_0$), y $[S]_0$ es la concentración de sustrato empleada. La información resultante se adapta usando la regresión lineal, y la curva resultante, $1/(K_i(1+[S]_0/K_m))$, se usa para calcular el valor K_i . Las actividades de varios compuestos de la presente invención se exponen generalmente en la Tabla 1. La

720

siguiente Tabla 2 cita los valores K_i^* (en microMolar) para algunos compuestos específicos de la invención.

Tabla 2

Ejemplo de preparación	K_i^* (μM)
1200	0,012
1261	0,011
1252	0,005
1258	0,008
1262	0,006
1263	0,008
1397	0,002
1410	0,0012

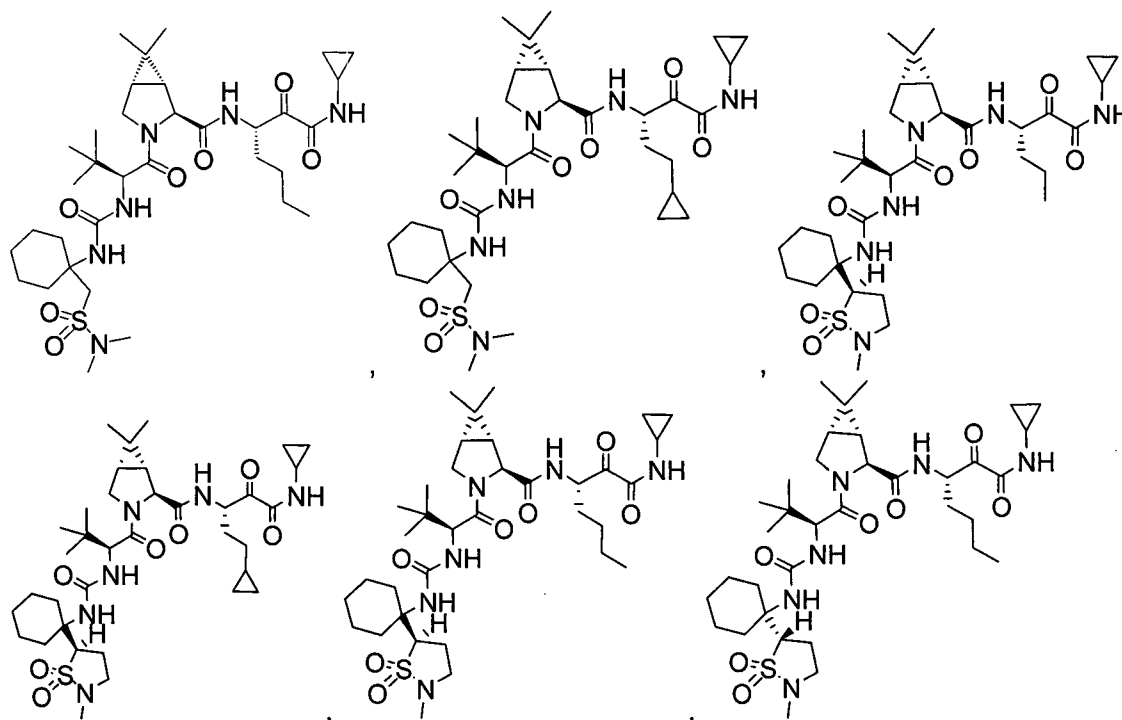
Si bien la presente invención se ha descrito en conjunto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, serán evidentes para los expertos en el arte muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de la invención. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones tienen el propósito de encontrarse dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

221

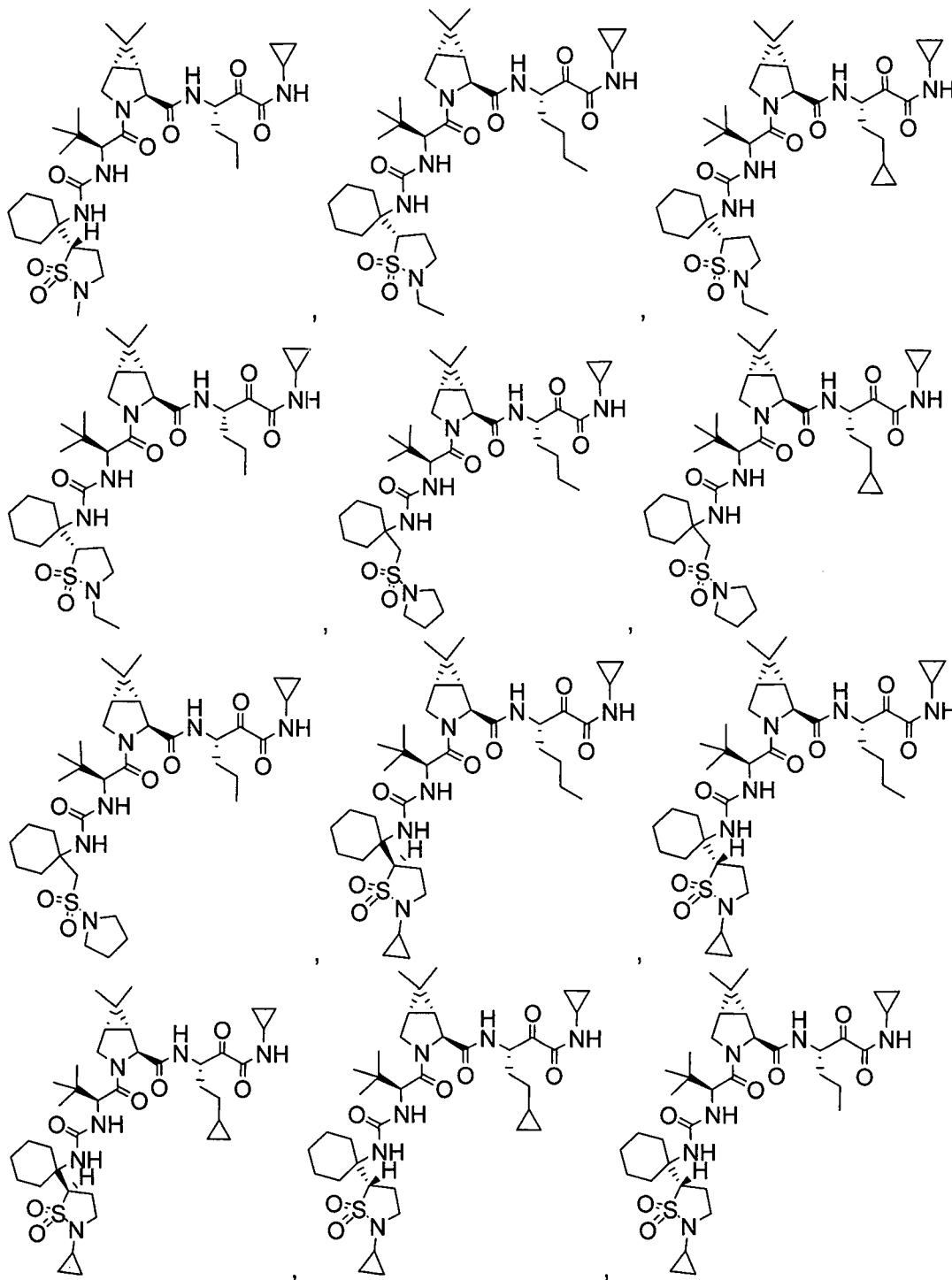
REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

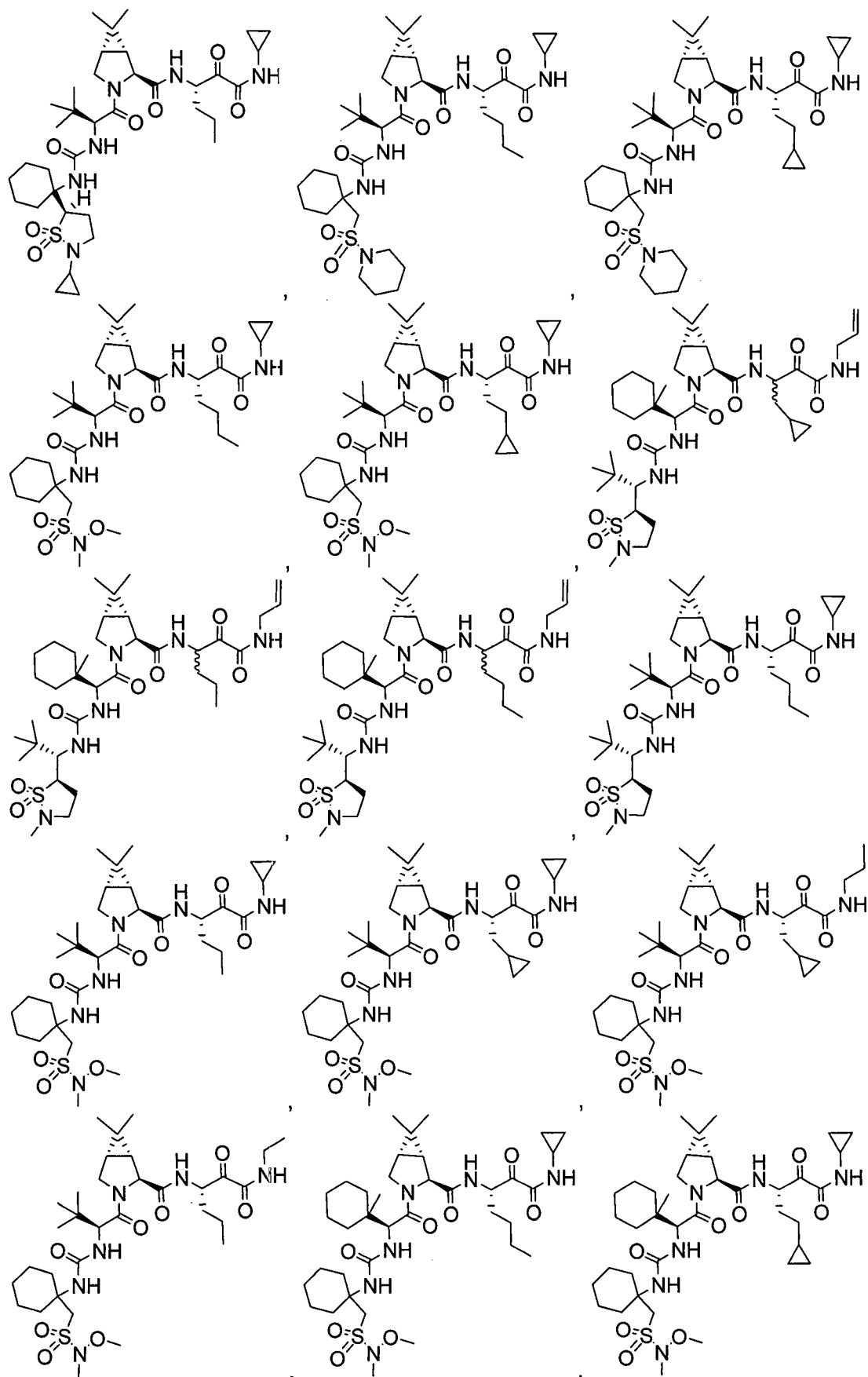
1. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de las estructuras que se citan a continuación:



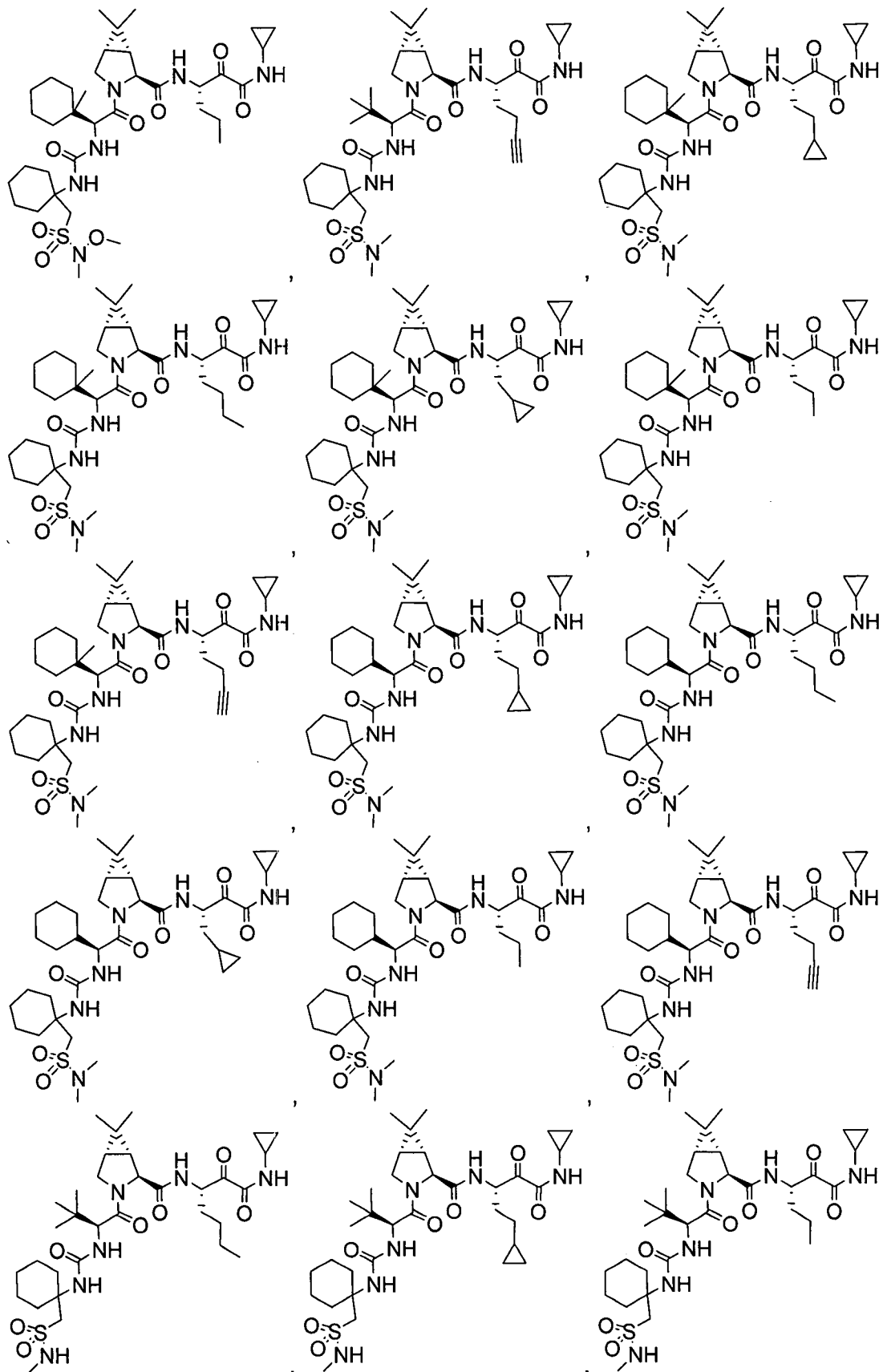
w



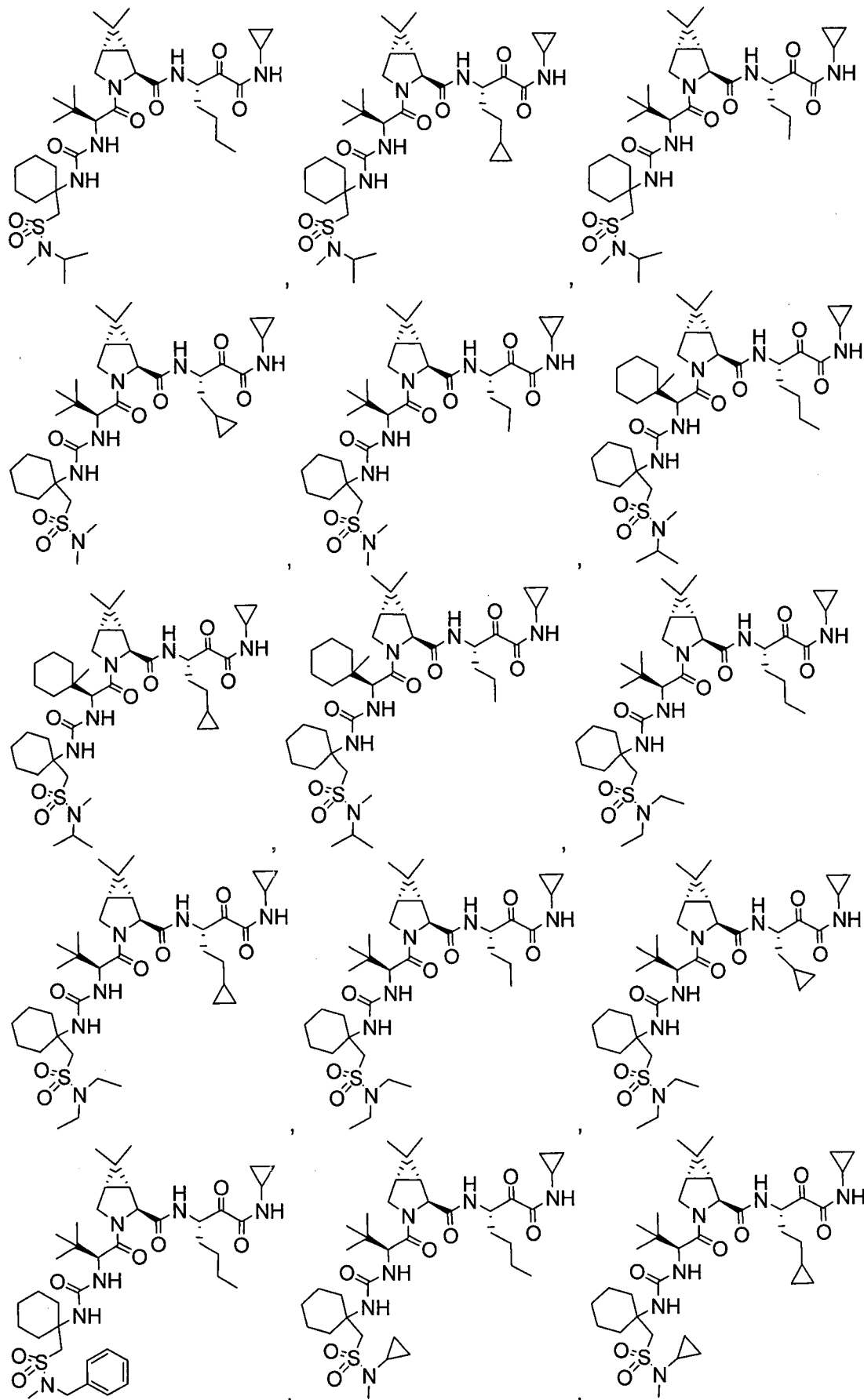
23



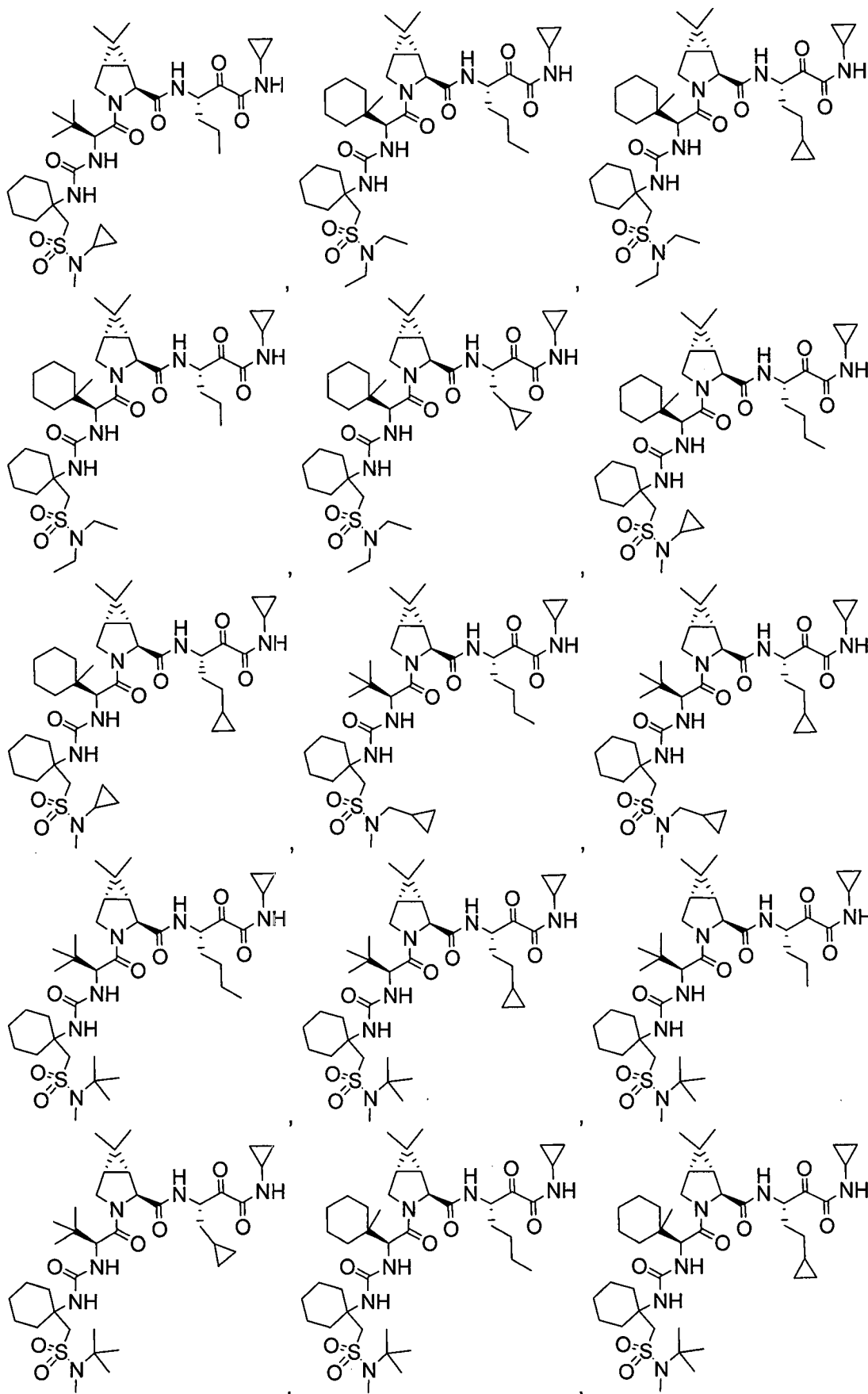
224



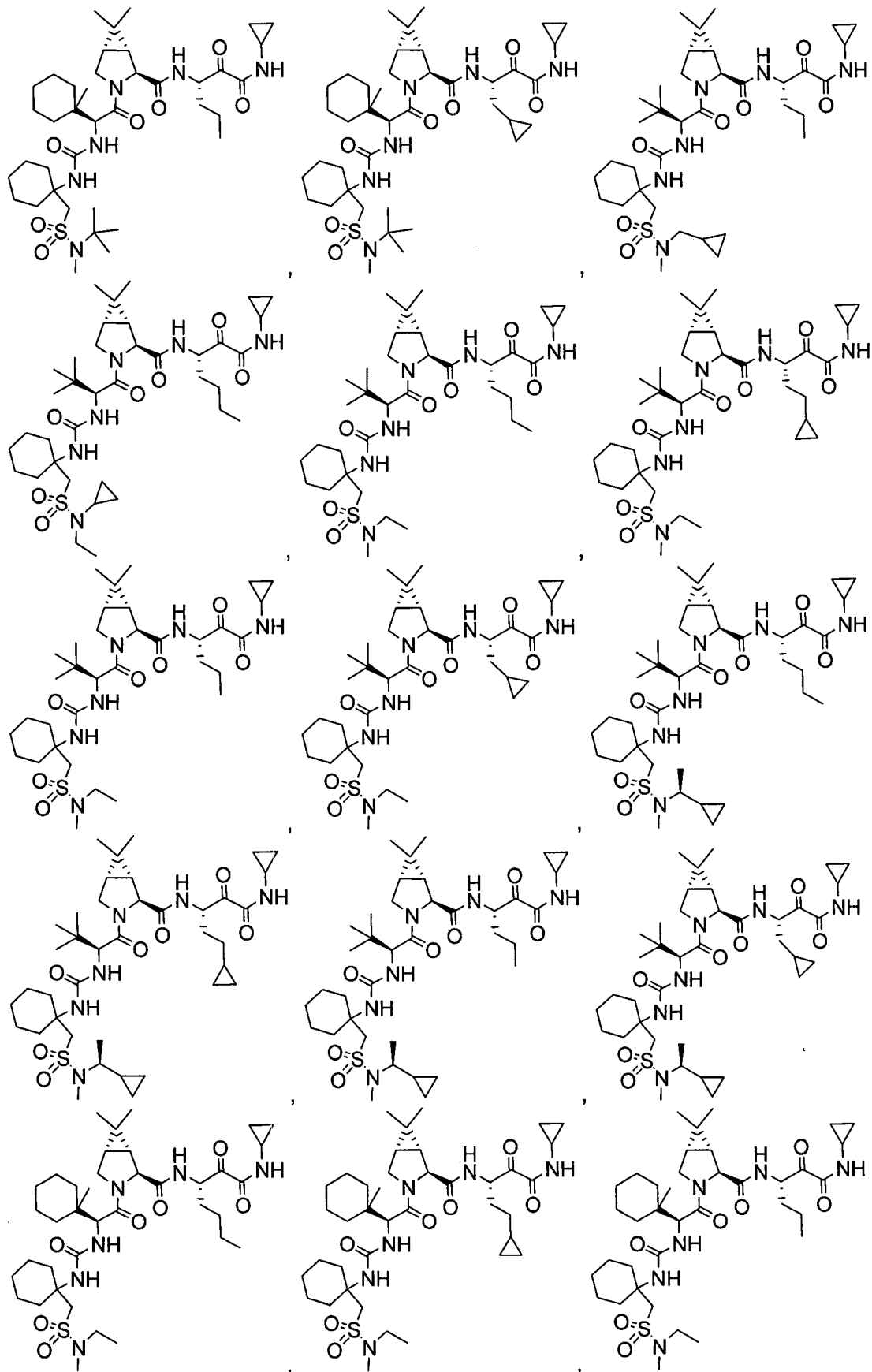
225



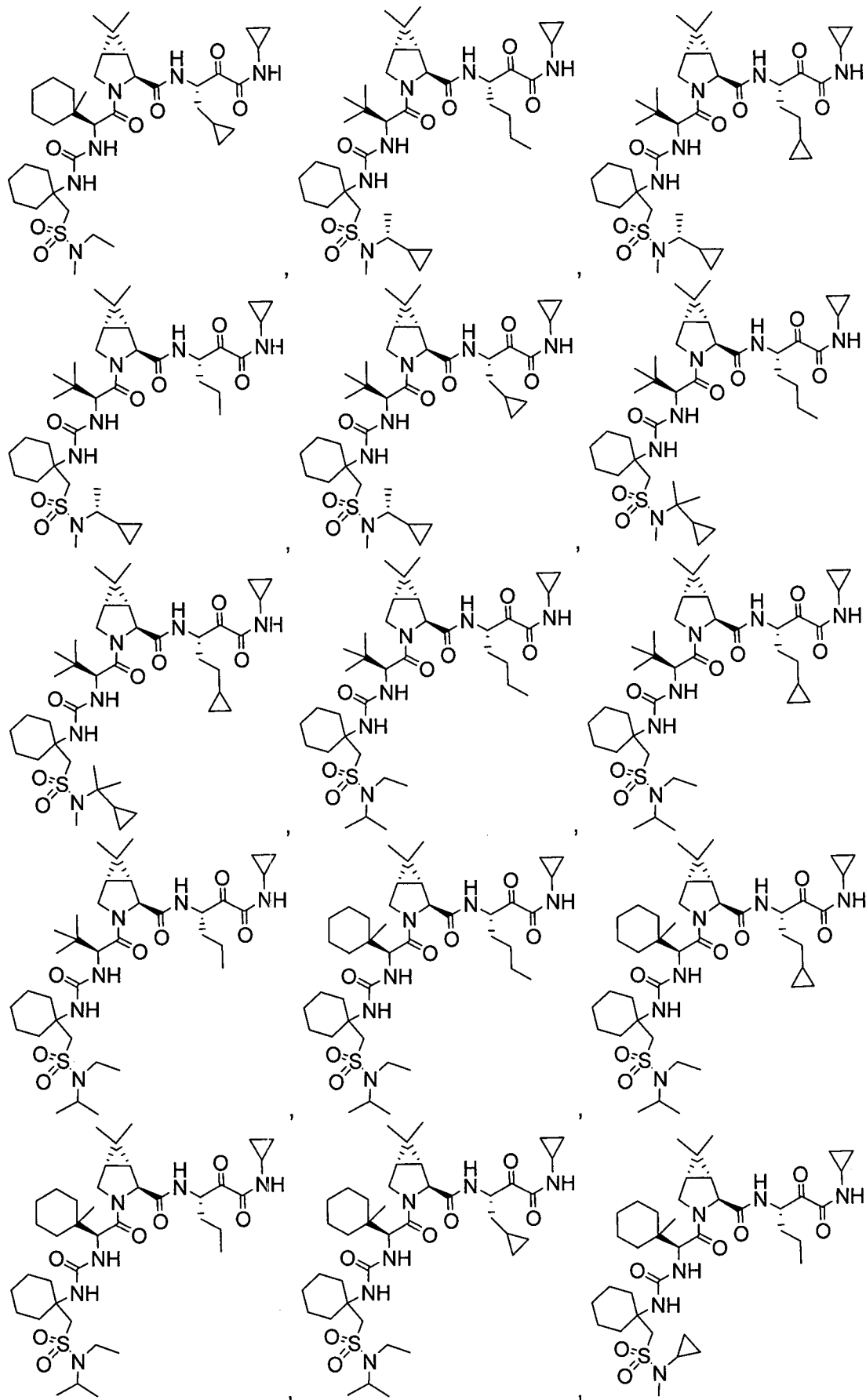
25



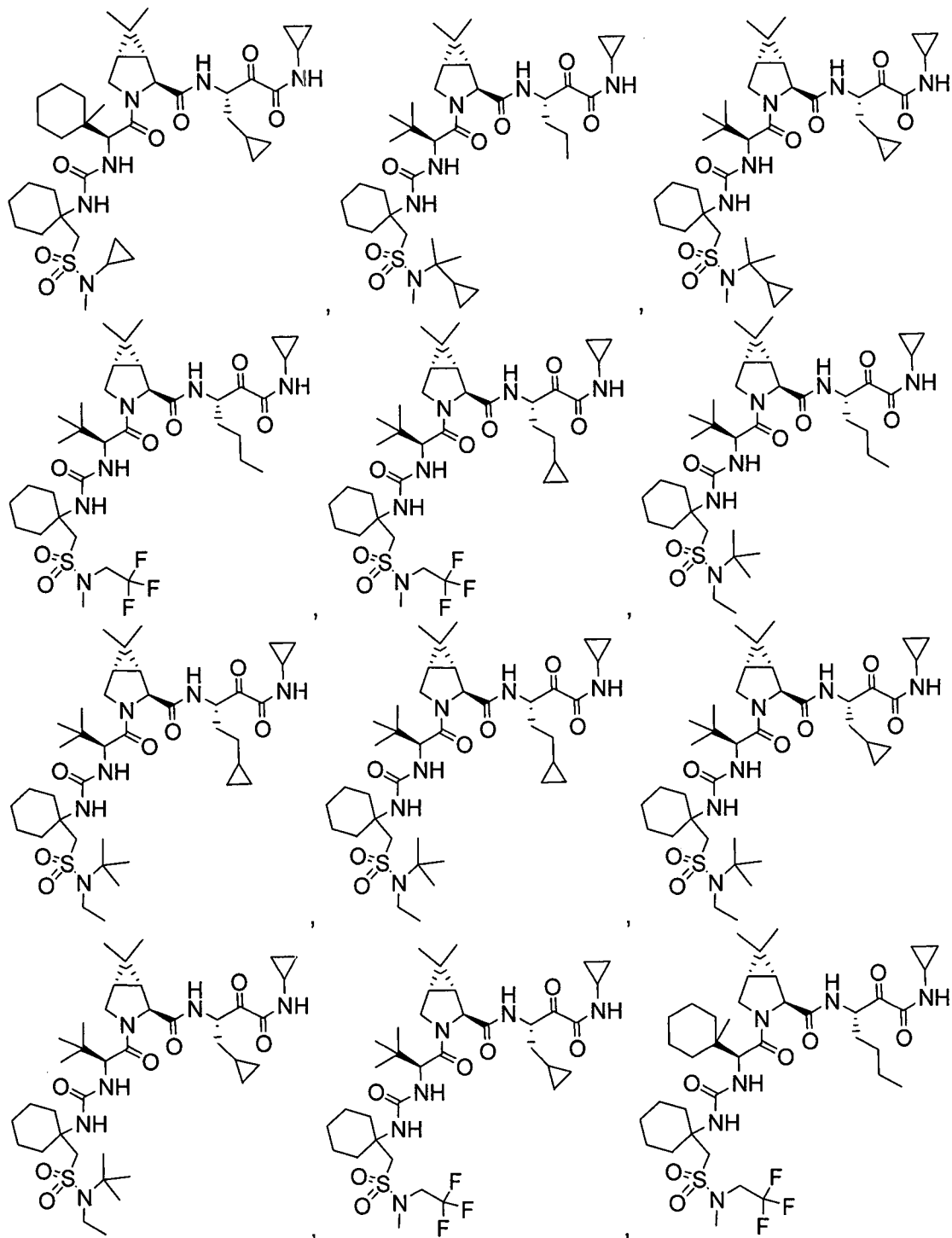
27



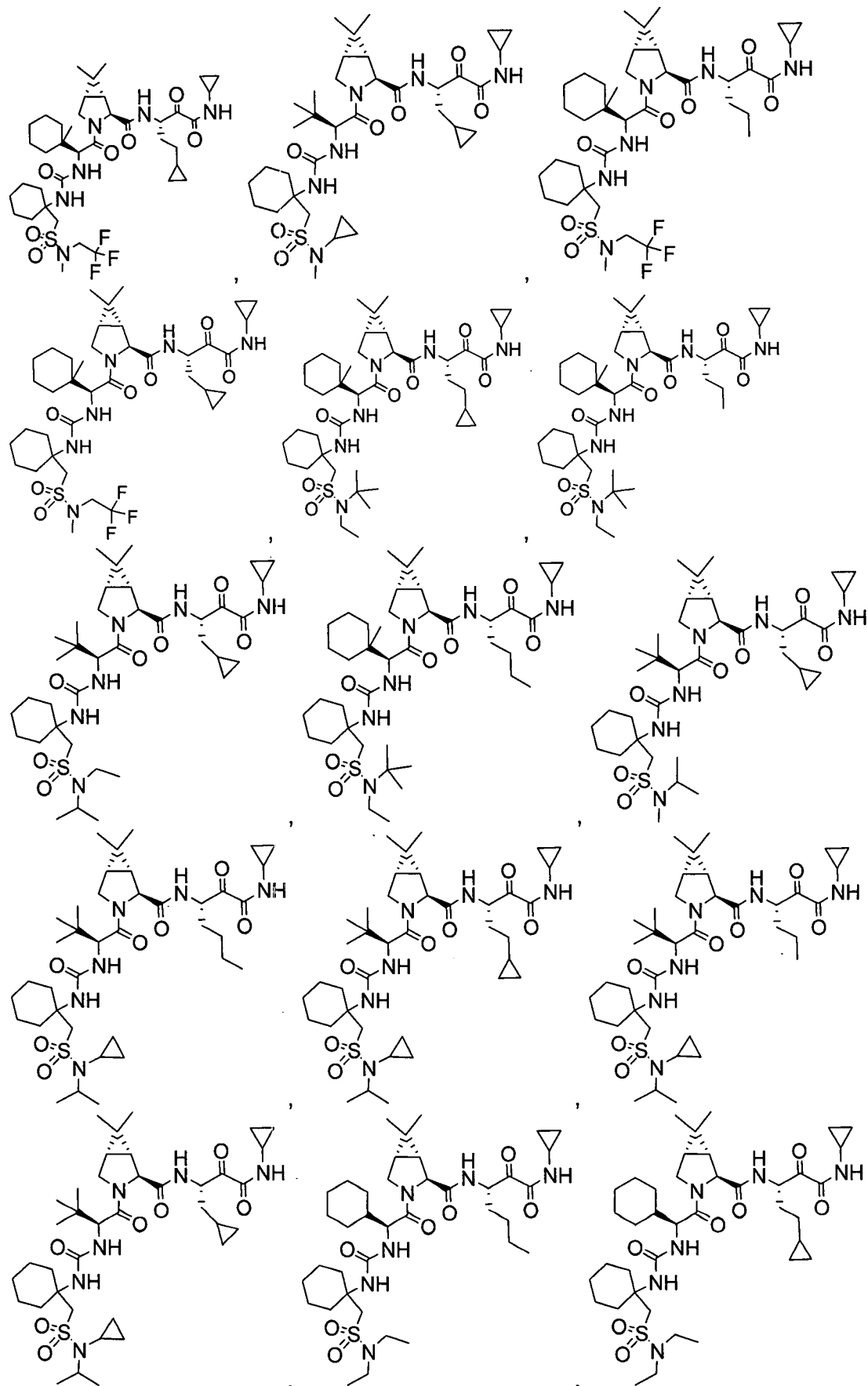
208



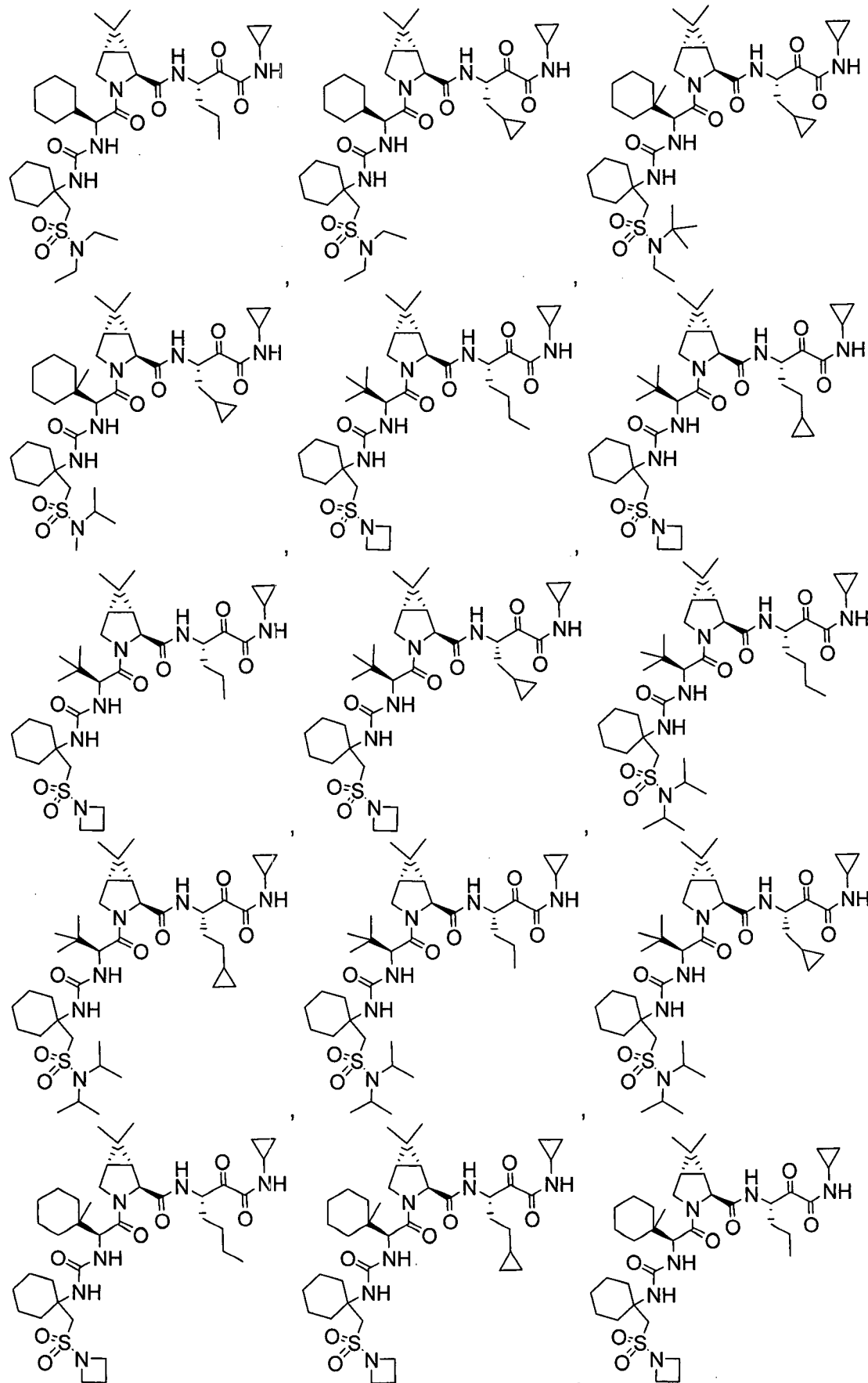
229

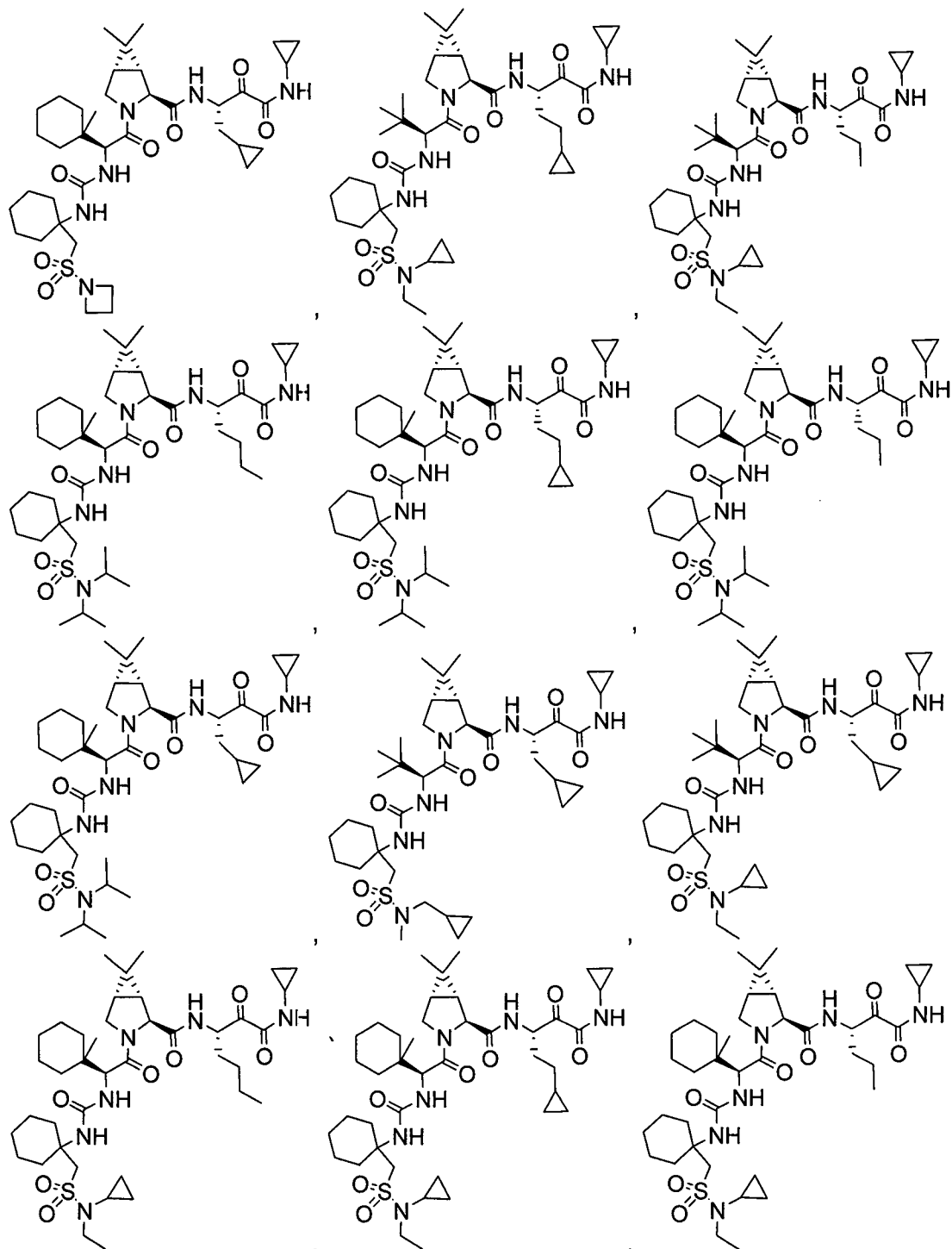


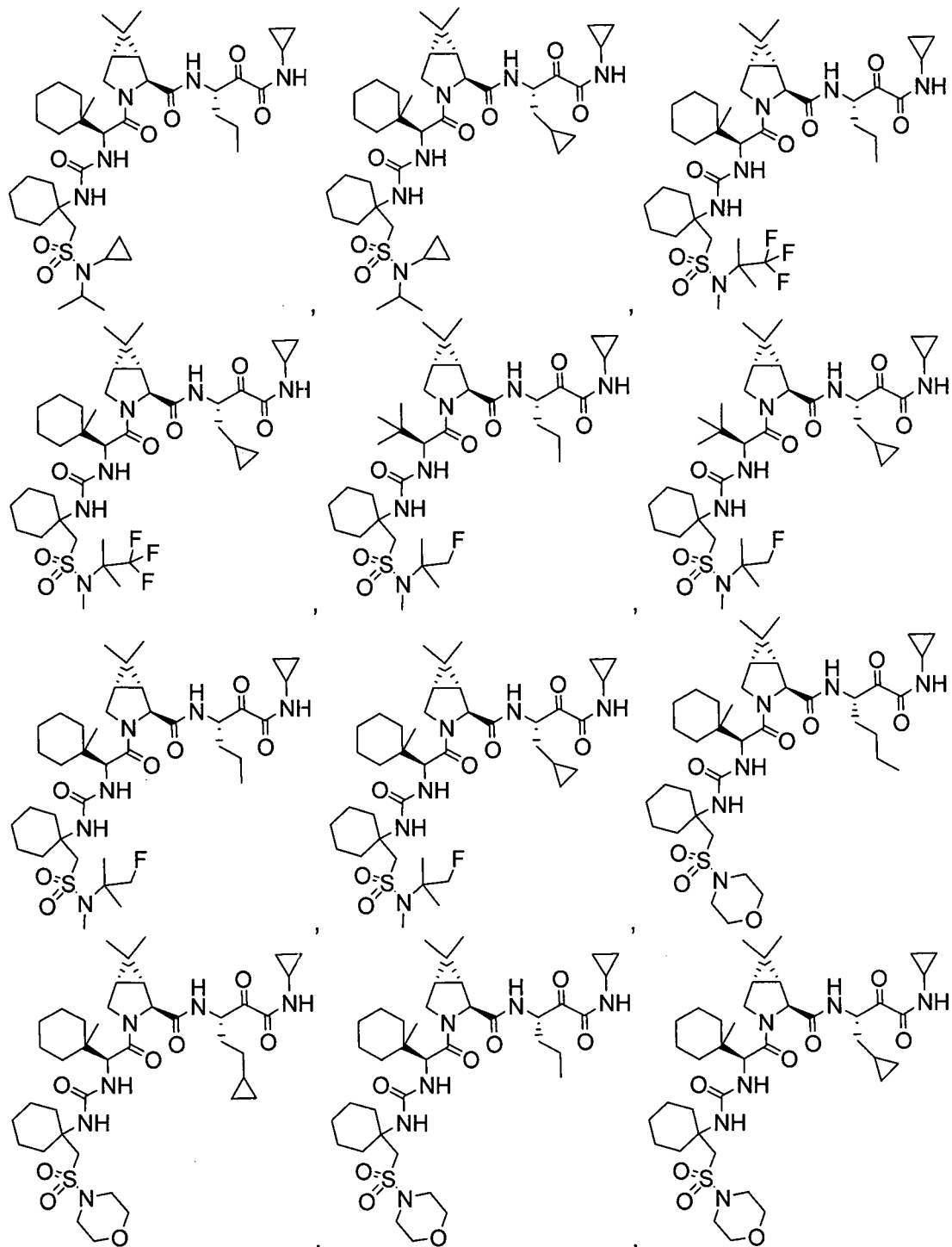
26

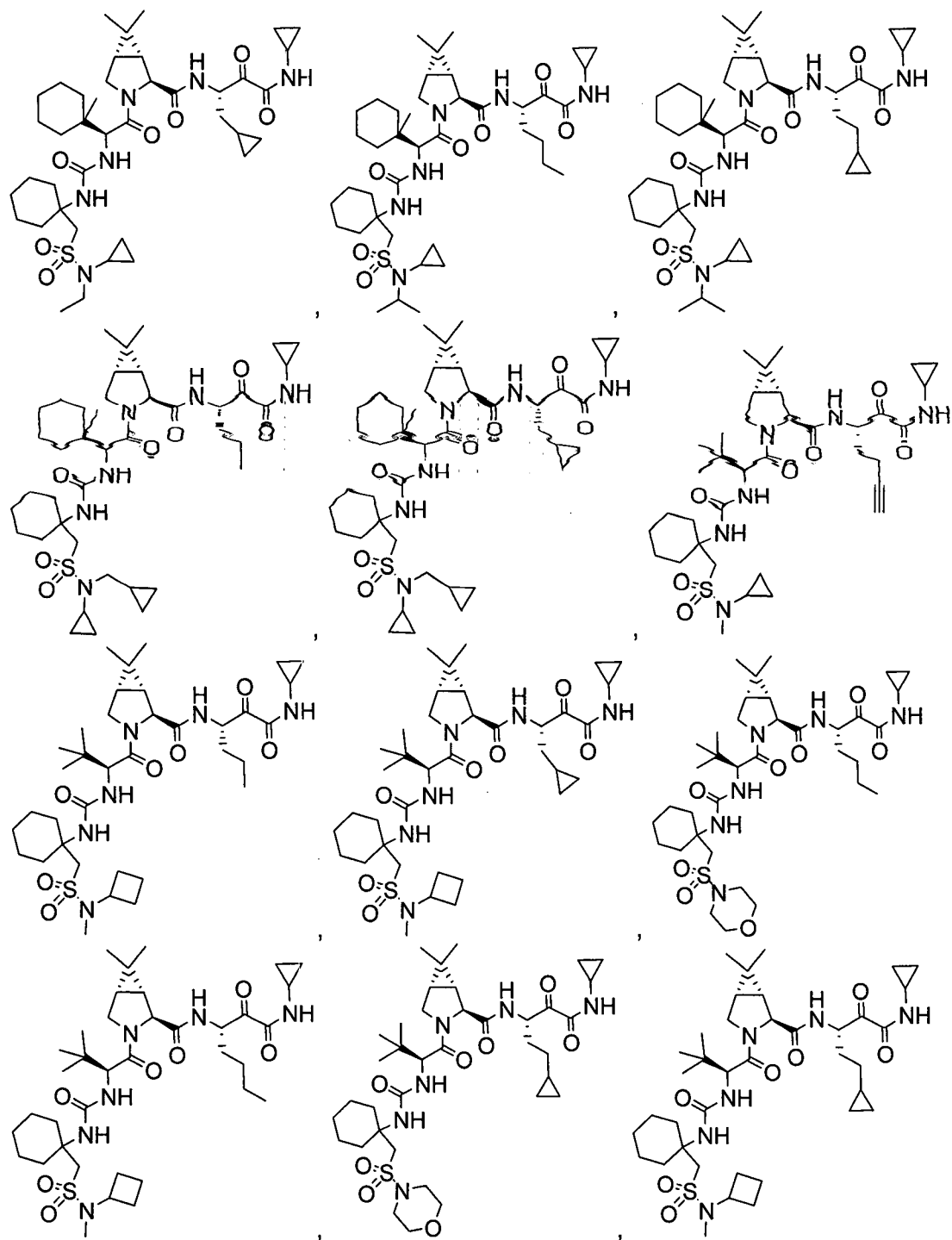


231

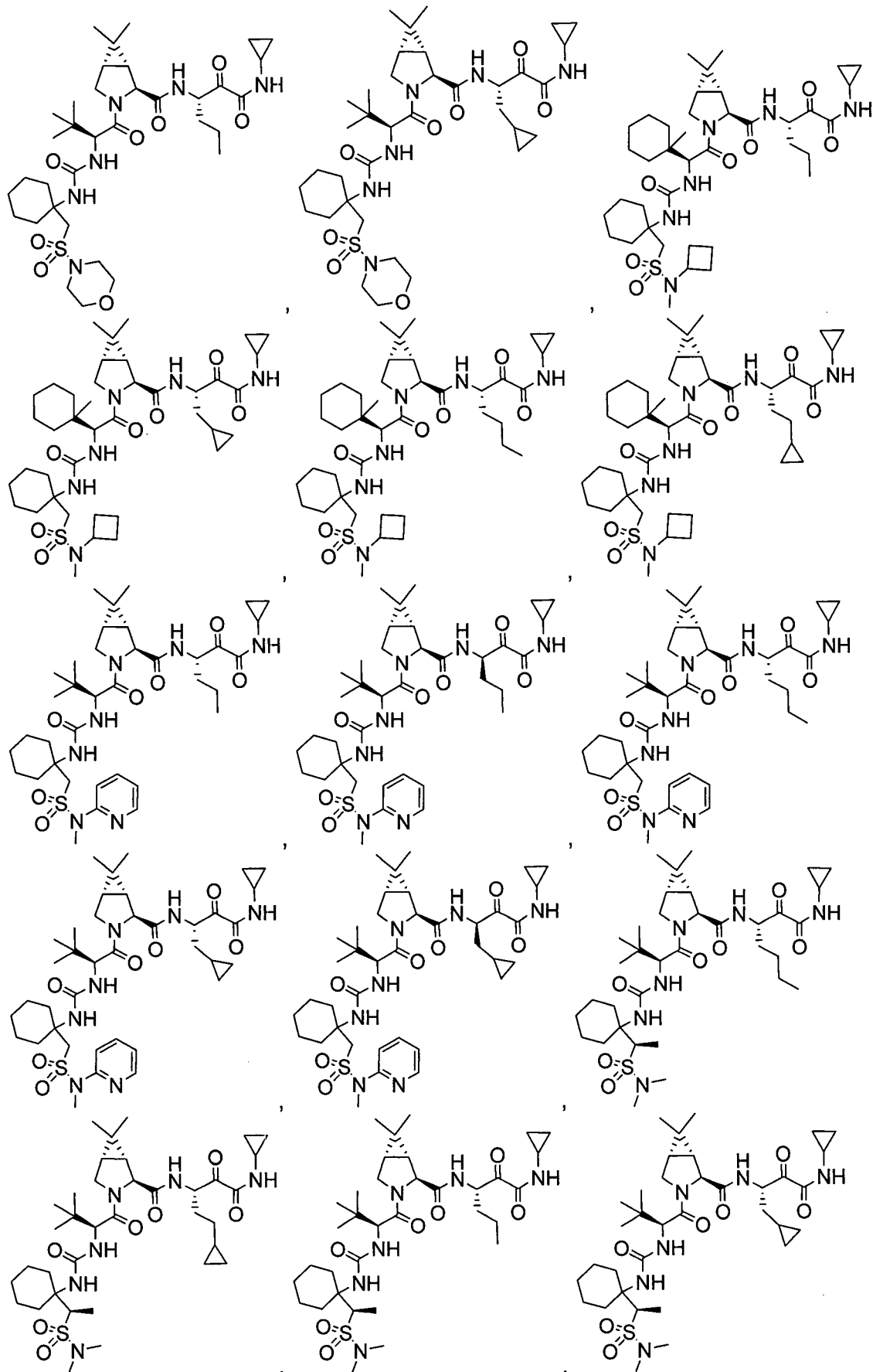


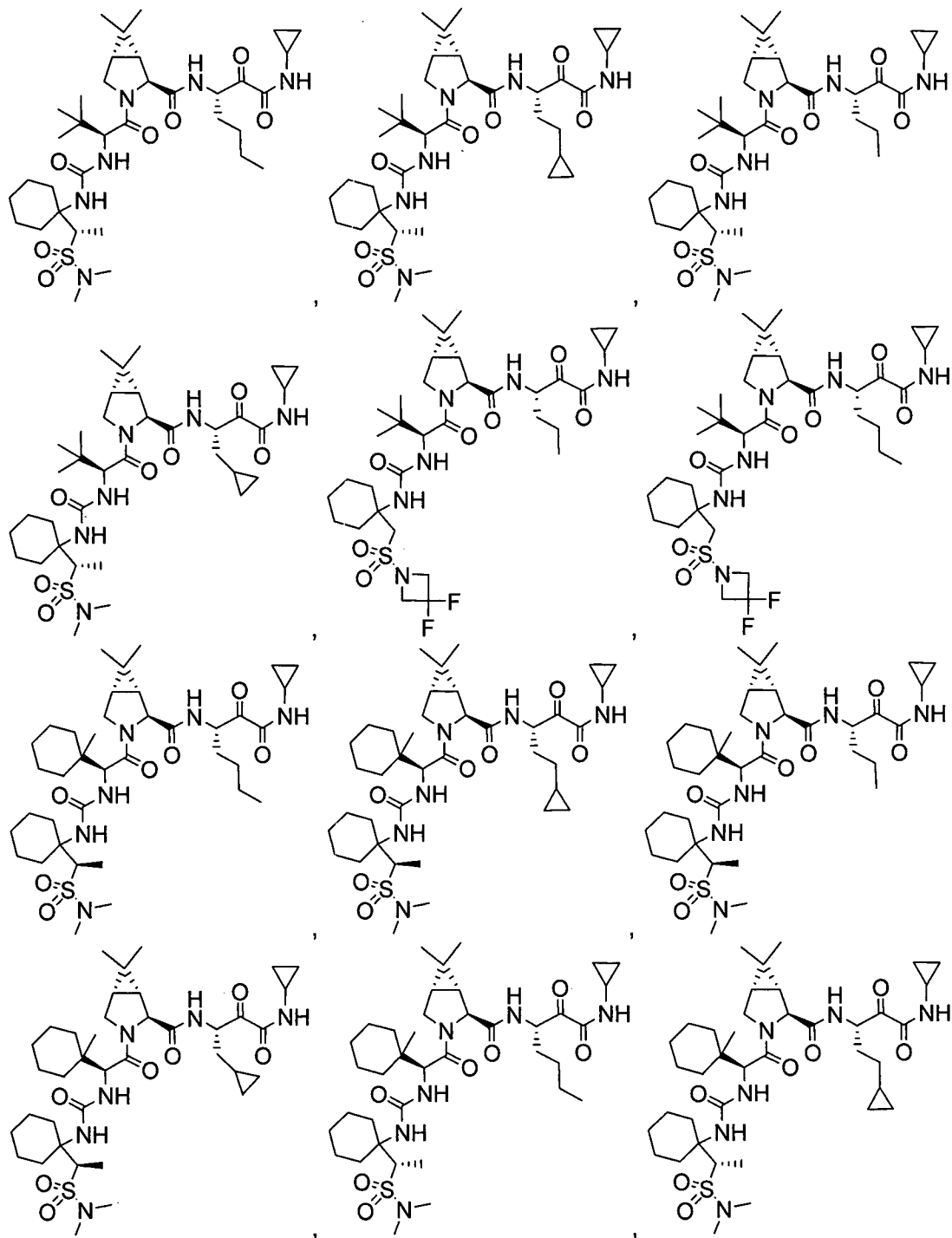




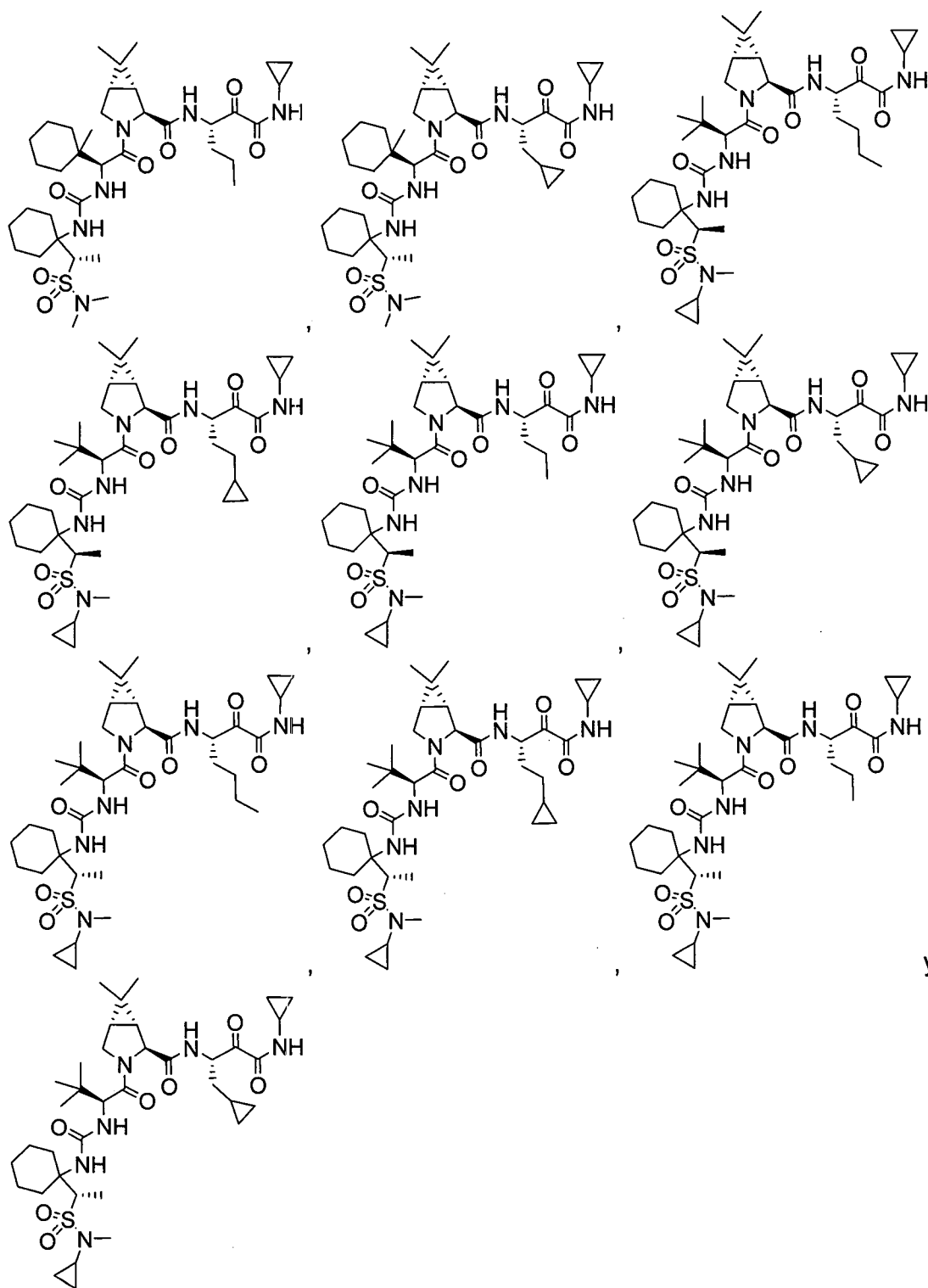


230





238



2. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

N38

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, para el uso en el tratamiento de trastornos asociados con el virus de la hepatitis C ("HCV").

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que adicionalmente comprende por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que adicionalmente contiene por lo menos un agente antiviral.

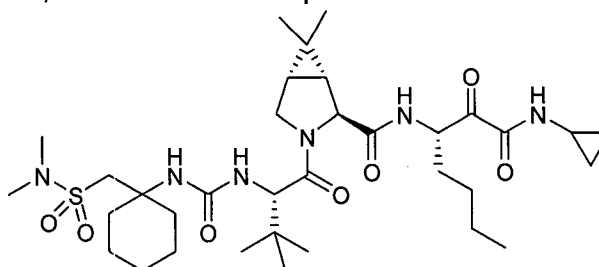
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que aun adicionalmente contiene por lo menos un interferón.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde dicho al menos un agente antiviral es ribavirina, y dicho al menos un interferón es α -interferón o interferón pegilado.

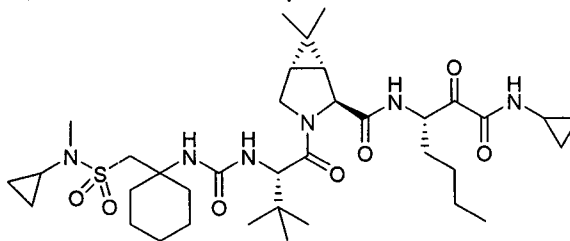
8. El uso de una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV.

9. El uso de la reivindicación 8, donde dicha administración es oral o subcutánea.

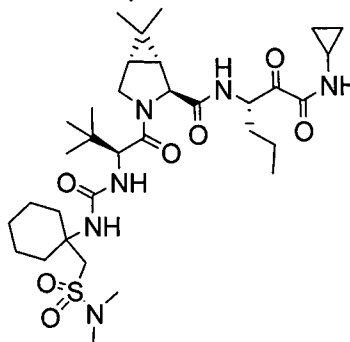
10. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



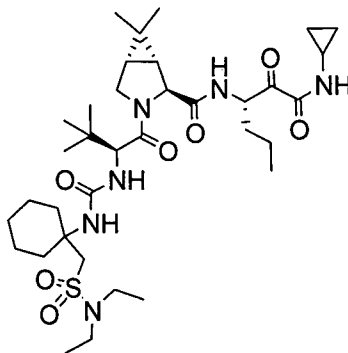
11. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



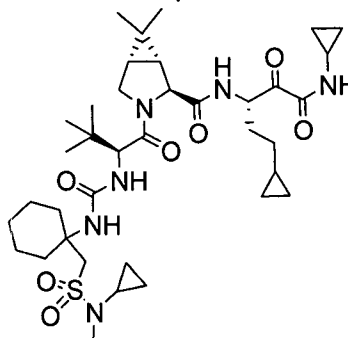
12. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



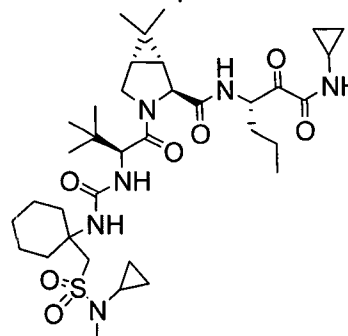
13. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



14. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



15. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, o un enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato de dicho compuesto, o una sal aceptable para uso farmacéutico, o un solvato o éster de dicho compuesto o de dicho enantiómero, estereoisómero, rotámero, tautómero o racemato, donde dicho compuesto tiene la estructura:



[illegible]CN(C)S(=O)(=O)C[C@H](C)[C@@H]1CCCCC1C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C)[C@@H](C(=O)N[C@@H]3C[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N4C3=O)C2=O

p.de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

La presente invención divulga nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria de la proteasa de HCV, al igual que métodos para la preparación de dichos compuestos. En otra realización, la invención revela composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al igual que métodos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la proteasa de HCV.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124148 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 5/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/004549

(22) International Filing Date: 8 April 2008 (08.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/733,479 10 April 2007 (10.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VELAZQUEZ**, Francisco [MX/US]; 4 Alexandra Way, Clinton, New Jersey 08809 (US). **BOGEN**, Stephane, L. [FR/US]; 13 Dahlia Road, Somerset, New Jersey 08873 (US). **ARASAPPAN**, Ashok [IN/US]; 18 Larsen Court, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **VENKATRAMAN**, Srikanth [IN/US]; 35 Roanoke Street, Woodbridge, New Jersey 07095 (US). **NJOROGE**, F., George [US/US]; 11 Softwood Way, Warren, New Jersey 07059 (US). **SHIH**, Neng-Yang [US/US]; 2 Tyler Road, Lexington, Massachusetts 02420 (US).

(74) Agent: **KALYANARAMAN**, Palaiyur, S.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
7 May 2009

(54) Title: SULFUR COMPOUNDS AS INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS NS3 SERINE PROTEASE

(57) Abstract: The present invention discloses novel compounds which have HCV protease inhibitory activity as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such compounds as well as methods of using them to treat disorders associated with the HCV protease.

WO 2008/124148 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/004549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K5/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/087731 A (SCHERING CORP [US]; BENNETT FRANK [US]; LOVEY RAYMOND G [US]; HUANG YU) 22 September 2005 (2005-09-22) abstract; claims 1,7,8 page 665 - page 668; table 4; compounds 1000-1008 page 669 - page 676; table 4A; compounds 1100-1121	1-10,18
X	WO 2006/130628 A (SCHERING CORP [US]; MALCOLM BRUCE A [US]; BRADLEY PRUDENCE K [US]; PAV) 7 December 2006 (2006-12-07) page 1, line 2 - line 6; claims 1,2 page 358, line 17 - page 360, line 2	1-9,18
P,X	US 2007/197448 A1 (VELAZQUEZ FRANCISCO [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) cited in the application claims 1-10,18	1-10,18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 September 2008		Date of mailing of the international search report 25/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jenn, Thierry

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/004549

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Invention 1: Claim 10 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: Claim 10 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 10,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 2: Claim 11 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 11,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 3: Claim 12 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 12,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 4: Claim 13 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 13,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 5: Claim 14 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 14,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 6: Claim 15 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 15,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said compound.

Invention 7: Claim 16 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A compound according to claim 16,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said
compound.

Invention 8: Claim 17 (in toto) and parts of claims 1-9 and 18

A compound according to claim 17,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said
compound.

Inventions 9-223: parts of claims 1-9 and 18

One of the compounds according to claim 1, different from
the compounds according to any of claims 10 to 17,
A pharmaceutical composition comprising it, and
The use of a pharmaceutical composition comprising said
compound.

248

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/004549

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005087731	A	22-09-2005	AR 048241 A1	12-04-2006
			AU 2005222060 A1	22-09-2005
			BR PI0508085 A	17-07-2007
			CA 2557495 A1	22-09-2005
			CN 101076516 A	21-11-2007
			EC SP066791 A	16-11-2006
			EP 1730110 A1	13-12-2006
			JP 2007525514 T	06-09-2007
			KR 20060134083 A	27-12-2006
WO 2006130628	A	07-12-2006	AR 055198 A1	08-08-2007
			AU 2006252553 A1	07-12-2006
			CA 2611155 A1	07-12-2006
			CN 101212970 A	02-07-2008
			EP 1919478 A2	14-05-2008
			JP 2008542383 T	27-11-2008
			KR 20080021634 A	07-03-2008
US 2007197448	A1	23-08-2007	CL 10052008 A1	17-10-2008
			WO 2008124148 A2	16-10-2008



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112538- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:47:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 112538
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004549
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	269

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


~~JESUS FERNEL GARCIA GARCIA~~
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

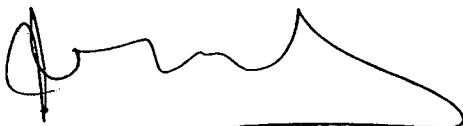
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 112538
	Solicitud internacional	PCT/US2008/004549
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	270

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 ENE. 2010
adpall